



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

잔류성 유기오염물질과 유방암의 관련성
: Korean Cancer Prevention Study-II

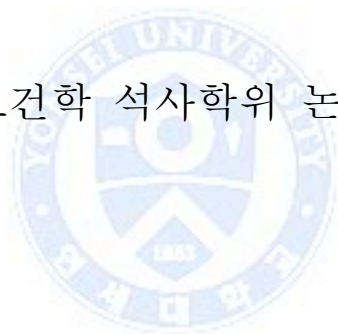


연세대학교 보건대학원
역학건강증진학과 역학전공
문 호 정

잔류성 유기오염물질과 유방암의 관련성
: Korean Cancer Prevention Study-II

지도 지 선 하 교수




이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함



2015년 12월 일

연세대학교 보건대학원
역학건강증진학과 역학전공
문 호 정

문호정의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 지 선 하 
심사위원 임 영 욱 
심사위원 김 희 진 



연세대학교 보건대학원

2015년 12월 일

감사의 말씀

본 논문을 완성하기까지 부족한 저에게 용기를 주시고 지도해주신 지선하 교수님께 깊이 감사드립니다. 교수님의 가르침으로 석사 과정 동안 다양한 경험을 쌓고 한층 더 성장할 수 있었습니다.

항상 따뜻한 배려와 사랑으로 조언해주시고 세심하게 지도해 주신 김희진 교수님과 바쁘신 와중에도 부심을 맡아주시고 지도해주신 임영욱 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 통계 질문들에 자상하게 조언해주신 박소희 교수님, 논문작성에 있어서 조언해주신 임정은 선생님께도 감사드립니다.

어려울 때에 힘을 주시고, 항상 저의 길을 이끌어주시는 주님께 감사드리며, 저를 위해 희생하시고 격려해주시는 부모님과 변함없이 저를 응원해 주는 동생들에게 항상 감사하고 사랑합니다.

대학원 생활을 함께 한 동기들에게 감사드리고, 논문작성과 대학원 생활을 하는 데 있어 조언을 아끼지 않고 힘이 되어주신 선배님들을 비롯하여 저를 응원해주시는 연세대학교 보건대학원 국민건강증진연구소 선생님들께 깊은 감사를 전합니다.

차 례

국문 요약.....	vi
I. 서론	
1. 연구의 배경 및 필요성	1
2. 연구의 목적	3
II. 연구방법	
1. 연구의 틀	4
2. 연구 대상자	5
3. 연구 자료의 수집	8
4. 통계적 분석 방법	15
III. 연구결과	
1. 연구대상자의 일반적 특성	16
3. 연구대상자의 POPs 농도	19
4. POPs와 유방암의 연관성 분석	28
5. 폐경 여부에 따른 POPs와 유방암의 관련성 분석	35
6. 체질량지수에 따른 POPs와 유방암의 관련성 분석	49
IV. 고찰	63

V. 결론	68
참고문헌	69
Abstract	85



표 차 례

Table 1. Hormonal characteristics of persistent organic pollutants	11
Table 2. PCB congener grouping by Wolff et al. (1997), and Word et al. (2000)	14
Table 3. General characteristics of study subjects	17
Table 4. Persistent organic pollutant concentrations in study subjects	26
Table 5-1. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer using control 1	29
Table 5-2. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer using control 2	31
Table 6-1. Association between organochlorine pesticides and breast cancer using control 1	33
Table 6-2. Association between organochlorine pesticides and breast cancer using control 2	34
Table 7-1. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer by menopause status using control 1	37
Table 7-2. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer by menopause status using control 2	41
Table 8-1. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by menopause status using control 1	45
Table 8-2. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by menopause status using control 2	47
Table 9-1. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer	

by body mass index using control 1	51
Table 9-2. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer by body mass index using control 2	55
Table 10-1. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by body mass index using control 1	59
Table 10-2. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by body mass index using control 2	61



그 립 차 례

Figure 1. Frame of research	4
Figure 2. Flow chart for selection of study subjects	7
Figure 3-1. Distribution of persistent organic pollutants in breast cancer ·	20
Figure 3-2. Distribution of persistent organic pollutants in breast cancer incidence cases	20
Figure 3-3. Distribution of persistent organic pollutants in breast cancer prevalence cases	21
Figure 3-4. Distribution of persistent organic pollutants in control 1	21
Figure 3-5. Distribution of persistent organic pollutants in control 2	22
Figure 4-1. Boxplot of β -hexachlorocyclohexane in each subgroups	23
Figure 4-2. Boxplot of p,p-DDE in each subgroups	23
Figure 4-3. Boxplot of p,p-DDT in each subgroups	24
Figure 4-4. Boxplot of PCB 153 in each subgroups	24
Figure 4-5. Boxplot of PCB 180 in each subgroups	25
Figure 5. Mechanism of inverse association between antiestrogenic persistent organic pollutants and breast cancer	65

국 문 요 약

잔류성 유기오염물질과 유방암의 관련성 :

Korean Cancer Prevention Study-II

연구 배경

유방암은 전세계적으로 급증하는 질병이며, 한국 여성의 암 유병률 2위를 차지한다. 잔류성 유기오염물질 (persistent organic pollutants, POPs)에 속하는 몇몇 물질들이 에스트로젠과 유사한 성질을 가지고 있어 인체 시료 중 잔류성유기오염물질 농도가 유방암과 관련성이 있을 수 있다는 연구 보고가 있었다. 많은 역학 연구들이 잔류성유기오염물질 농도와 유방암과의 관련성을 분석하였으나, 연구 결과는 일치하지 않으며, 특히 한국인을 대상으로 POPs 농도와 유방암과의 관련성을 분석한 역학연구는 찾아보기 힘든 실정이다. 이에 본 연구는 한국인 암 예방연구-II (KCPS-II) 코호트 자료를 이용하여 혈청 POPs 농도와 유방암의 관련성을 분석하였다.

연구 방법

KCPS-II 참여자를 대상으로 2006년부터 2008년도에 혈액을 수집하여 혈청 중 폴리염화바이페닐 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 32종과 유기염소계 농약 (organochlorine pesticides, OCPs) 12종의 농도를 측정하였다. 중앙암등록본부 자료를 통해 확인된 유방암 환자 499명과 유방암이 없는 여성 66,652명 중 POPs를 측정하고, 초경연령, 폐경여부, 호르몬 약복용 변수가 있는 392명 (case, n=124; control 1,

n=268; control 2, n=171명)을 연구 대상으로 하였다. 검출률이 70% 이상인 POPs 물질을 선정하여 혈청 POPs 농도와 유방암의 관련성을 logistic regression analysis로 평가하였다.

연구 결과

KCPS-II 참여자를 대상으로 분석한 결과, 유방암이 없는 연구 대상자 (control 1, control 2)에 비해 혈청 중 PCB 153, PCB 180, total PCBs, cis-heptachlor epoxide의 농도가 유방암 환자에서 유의하게 높았고, PCB 52, PCB 101, PCB 138의 농도는 유방암 환자에서 유의하게 낮았다. POPs 농도를 3분위수로 구분하여, 혈청 중 POPs 농도가 가장 낮은 군을 기준으로 유방암 위험에 대한 odds ratio를 분석한 결과, 혈청 중 PCB 105, PCB 52, PCB 101, PCB 138, p,p-DDT와 유방암 위험 간 유의 관련성이 관찰되었다. 그러나, PCB 153과 trans-nonachlordane은 유방암 위험과 유의 관련성을 보였다. 폐경 전 여성에서는 PCB 52, PCB 101, β -HCH, p,p-DDT가 유방암과 유의한 유의 관련성을 보였고, cis-heptachlor epoxide와 trans-nonachlordane은 tertile 2에서 유방암과 유의한 유의 관련성을 보였다. 폐경 후 여성에서는 PCB 105, PCB 118, PCB 52, PCB 101, PCB 138이 유방암과 유의한 유의 관련성을 보였고, β -hexachlorocyclohexane, p,p-DDD가 유방암과 유의한 유의 관련성을 보였다. 한편, 낮은 체질량 지수 군에서 PCB 52, PCB 101, p,p-DDT가 유방암과 유의한 유의 관련성을 보였고, 높은 체질량지수 군에서 PCB 52, PCB 101, p,p-DDT는 유방암과 유의 관련성을, cis-heptachlor epoxide, p,p-DDD가 유방암과 유의한 유의 관련성을 보였다.

결론

본 연구에서는 KCPS-II에 참여하는 한국 여성에서는 혈청 POPs의 호르몬적 특성에 따라 유방암 위험과의 관련성에 차이가 있으며, PCB 52, PCB 101, PCB 105,

PCB 138, p,p-DDT가 유방암과 음의 관련성이 있고, PCB 153, trans-nonachlordane이 유방암 위험을 높임을 관찰하였다. 본 연구는 관찰연구로서 결과의 해석에 제한이 있으며, POPs 물질과 유방암의 관련성을 확인하기 위한 추후 연구가 필요하다.



핵심어 : 잔류성유기오염물질, 폴리염화비페닐, 유기염소계농약, 유방암

I. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

잔류성 유기오염물질 (persistent organic pollutants, POPs)은 자연환경에서 분해되지 않고 먹이사슬을 통해 동식물 체내에 축적되어 인체에 유해한 영향을 미치는 유해 물질이다 (Müllerová and Kopecký, 2007). POPs는 산업생산 공정과 폐기물 저온 소각과정, 살충제 등에서 발생하며, 주요 물질로는 DDT, hexachlorocyclohexane 등 유기염소계 농약류 (organochlorine pesticides, OCPs)와 염화비페닐 (polychlorinate biphenyls, PCB), 다이옥신, 퓨란 등이 있다.

유방암은 1940년대 이후 서구 여성에서 가장 흔한 암이며, 발생률이 증가하고 있다 (Bonefeld-Jorgensen et al., 2011). 특히 우리나라의 경우 유방암은 갑상선에 이어 여성 암 발생률 2위를 차지하고 있으며, 유방암 증가율은 90.7%로 세계 1위의 증가속도를 보이고 있다 (국립암센터, 2012). 그 동안 선행연구에서 POPs 농도와 유방암이 관련이 있다는 연구 결과가 보고되어 왔으나, 그 결과는 일관성이 없었다.

Child Health and Development Studies (CHDS)에 참여자를 대상으로 한 연구결과, serum PCB 167, PCB 187은 50세 이전에 유방암 진단을 받을 위험을 낮추었으나, PCB 203은 50세 이전에 유방암 진단을 받을 위험을 6배 높였다 (OR, 75th vs. 25th percentile=6.3, 95% CI 1.9-21.7) (Cohn et al., 2012). 멕시코 여성을 대상으로 한 연구결과에서는 serum PCBs가 유방암 위험을 유의하게 증가시켰음을 보였다 (Recio-Vega et al., 2011). 덴마크 여성을 대상으로 수행된 연구에서는 dieldrin 노출이 유방암 위험을 증가시켰으며 (OR, 1 vs

IV quartile, 7.6, 95% CI 1.4-46.1), PCBs의 4분위수 농도에서 1분위수 농도에 비해 유방암 발생이 2배 증가하였다 (RR, I vs IV quartile, 2.5, 95% CI 1.1-5.7). 그러나 PCBs 농도와 유방암의 dose-response 관계는 분명하지 않았다 (Høyer et al., 2001).

반면에, Long Island, New York 거주자 555명을 대상으로 adipose tissue를 이용하여 수행된 연구 결과에서는 유기염소계 화합물과 유방암 위험 간 관련성이 관찰되지 않았으며 (Stellman et al., 2000), Long island 거주자 1,075명을 대상으로 serum sample을 이용하여 수행된 연구에서도 높은 POPs 농도와 유방암 위험 간 관련성이 관찰되지 않았다 (Gammon et al., 2002).

한편, 동슬로바키아에서 수행된 연구에서는 PCBs를 구조활성 관련성에 따라 분류하였을 때, Wolff et al (1997)이 정의에 따라 potentially estrogenic한 group 1 PCBs가 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고 (Raaschou-Nielsen et al., 2005), 멕시코에서 수행된 연구에서는 group 2b, group 3, group 4 PCBs가 유방암 위험을 유의하게 높임을 보고하였다.

이처럼 POPs 농도와 유방암과의 관련성 연구 결과는 일치하지 않으며, 특히 한국인을 대상으로 POPs 농도와 유방암과의 관련성을 분석한 역학연구는 찾아보기 힘든 실정이다. POPs는 1970년대 이후 전세계적으로 규제되어 왔으나 물질의 체내 축적성으로 인해 한국 일반인구 집단의 생체 시료에서 지속적으로 검출되고 있어 국가 차원에서 관리가 필요한 물질이다. 이에 본 연구에서는 한국 여성을 대상으로 혈청 중 POPs 농도와 유방암의 관련성을 분석하였다.

2. 연구의 목적

본 연구는 인체 내 POPs 농도와 유방암 위험의 관련성을 한국인 암 예방 연구-II (KCPS-II) 코호트 자료를 이용하여 분석함으로써, 한국인에서 POPs 농도가 유방암 발생에 미치는 관련성을 파악하고자 한다. 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, KCPS-II 대상자의 혈청 POPs 농도와 유방암의 관련성을 분석한다.

둘째, 폐경 여부에 따른 KCPS-II 대상자의 POPs와 유방암의 관련성을 분석한다.

셋째, 체질량지수에 따른 KCPS-II 대상자의 POPs와 유방암의 관련성을 알아본다.



II. 연구방법

1. 연구의 틀

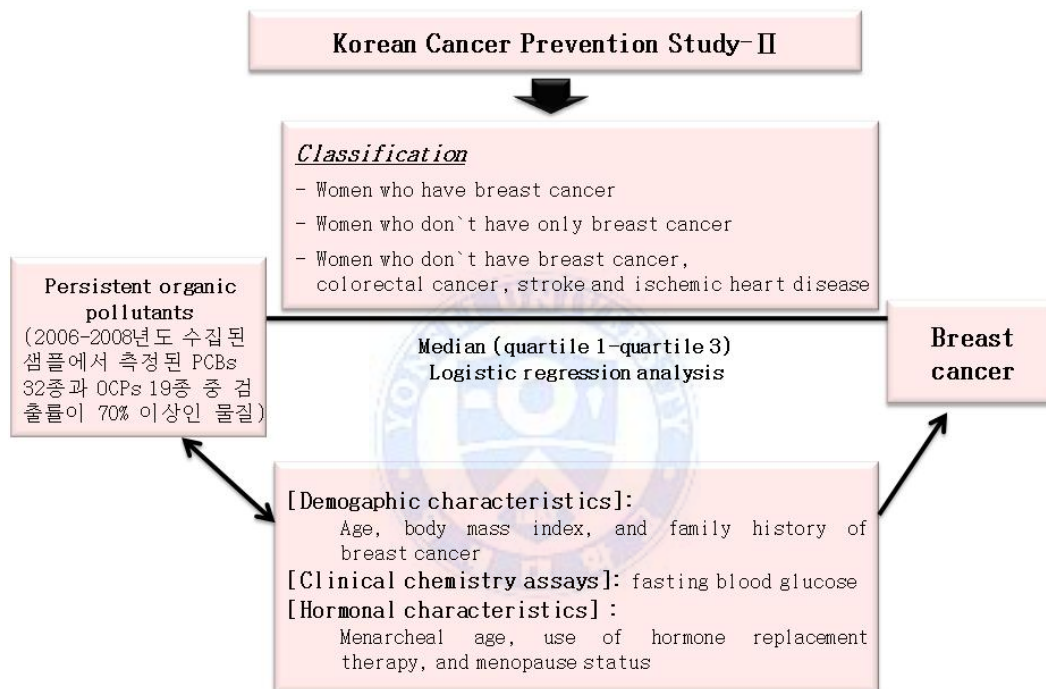


Figure 1. Frame of research.

2. 연구 대상자

한국인 암 예방 연구-II (Korean Cancer Prevention Study-II, KCPS-II)는 1994년 4월부터 2011년 12월까지 서울·경기지역의 21개 대학병원 또는 건강검진센터에서 건강검진을 받은 270,514명을 포함하고 있다 (Lim and Jee, 2014). 이 연구는 세브란스병원 임상연구 심의위원회의 승인을 받았으며 (승인번호: 4-2011-0277), 연구 목적, 방법 등에 대한 설명문을 읽고 이해한 후, 159,844명이 자발적으로 연구 참여에 동의하였다. 서명된 동의서 (연구 참여에 대한 동의, 유전자 검사 연구동의, 검체에 대한 2차 목적 연구에 동의)와 혈액 샘플이 있는 대상자 중 인체계측정보 (신장, 체중, 체질량지수), 혈액검사정보 (총 콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, gamma-glutamyl transpeptidase), 문진정보 (연령, 흡연여부, 음주여부)가 있는 여성은 54,024명이었다. 한편, 코호트 구축과정에서 2004년 이전 동의서 없이 혈액시료 분석 연구가 가능하다는 보건복지부의 유예조약으로 인해 동의서가 없는 대상자가 POPs 분석에 포함되었다. 동의서가 없는 110,670명 중 혈액 샘플과 outcome 정보, 인체계측정보, 혈액검사정보, 문진정보가 있는 대상자는 13,127명이었다. 이들 중 random sampling한 subcohort군 1,083명과 나머지 66,068명을 대상으로 국립 암 센터 중앙 암 등록 자료와 국민건강보험공단의 급여자료 상병코드를 이용하여 암 및 심뇌혈관질환을 확인하였다.

Subcohort에서 POPs를 측정하고 여성변수 (초경연령, 폐경여부, 호르몬 약 복용여부)가 있는 대상자 중 유방암 환자는 1명 (발생)이었고, 유방암 유병 또는 발생이 없는 대상자는 157명이었다. Subcohort에 속하지 않은 군에서 POPs를 측정하고 여성변수가 있는 사람 중 유방암 환자는 123명 (유병: 83명, 발생 41명), 유방암 유병 또는 발생이 없는 대상자는 111명이었다. 유방암이 없는 대상자 268명 중 다른 암 및 심뇌혈관질환 (대장암, 뇌졸중, 허혈성 심장질환) 유병

또는 발생이 없는 대상자는 171명이었다. 최종적으로 유방암 환자 (n=124), 유방암이 없는 control 1 (n= 268), 암 및 심뇌혈관질환이 없는 control 2 (n=171)를 연구대상자로 하였다 (Figure 2).



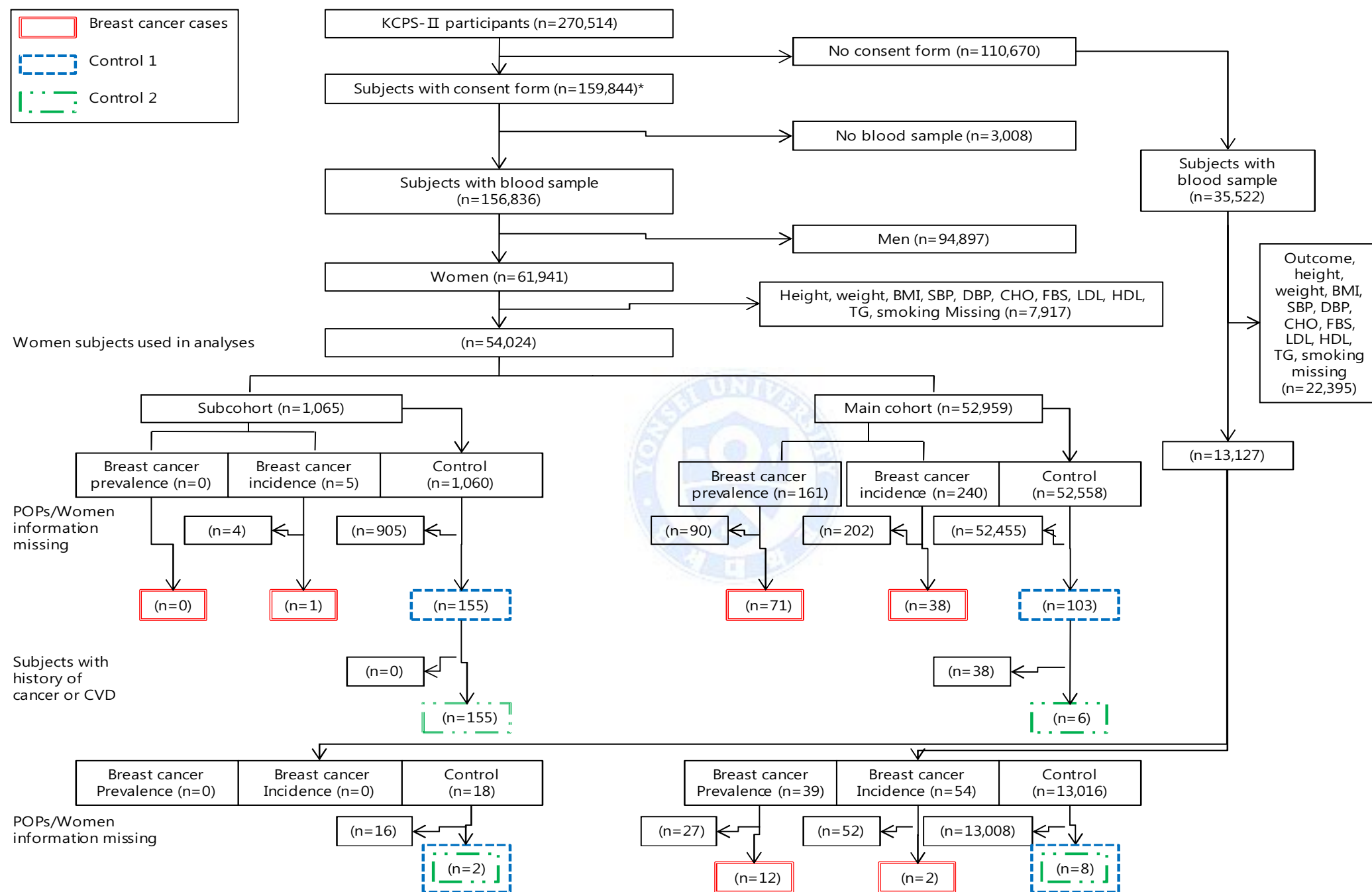


Figure 2. Flow chart for selection of study subjects.

3. 연구 자료의 수집

1) 신체계측 및 혈액검사

대상자들은 수축기 혈압, 이완기 혈압 등을 측정하였고, 신발을 벗고 가벼운 옷차림으로 키와 체중을 측정하였다. 체질량지수 (body mass index, BMI)는 체중 (kg)/키 (m^2)로 계산하였으며 검사 결과의 정밀도와 정확도를 유지하기 위해 대한정도관리협회에서 실시하는 내부 및 외부정도관리의 인증을 받았다 (Moon et al., 2014).

혈액검사는 대상자들이 12시간 이상 금식한 상태에서 말초정맥 피를 채취하여 시행하였다. 공복혈당 (fasting blood glucose), 중성지방 (triglyceride), 총 콜레스테롤 (total cholesterol), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 등을 검사하였다.

2) POPs 측정

혈청 샘플은 -70°C 에서 보관하였으며, 혈청 POPs는 검진 시 수집된 혈액 0.5~1 mL에서 측정하였다. 해동 및 균질화 과정을 거친 후 선행연구에서 사용된 방법들을 응용하여 분석하였다 (Barr et al., 2003). PCBs와 OCPs를 동시에 전처리하는 고상추출법을 이용하여 인체 시료의 소량인 0.5~1 mL의 POPs를 분석하였다. C_{18} 카트리지와 NH_2 카트리지를 이용하여 유기물질을 효율적으로 추출하고 지방을 효율적으로 제거한 후 용매를 추출하였다. Silica-gel (1 g)과 Florisil (0.5 g) 카트리지로 정제하여 방해물질을 제거하였고, 50% DCM/n-Hexane 16 mL를 용출용매로 사용하였다. 이 때, 분획실험을 거쳐 용출 용매의 적정량을 결정하였다. 용출된 용액은 유리관에 담아 질소농축기를 이용해 1 mL 이하로 농축시켰으며 (35°C 이하, 8-10 psi), 실린지 첨가용 내부 표준물질을 첨가한 후, 질소 가스를 주입하여 약 50~100 μL 로 농축하였다. 기체크로마토그래프 (Agilent 6890 Series, Palo Alto, CA, USA)와 고분해능 질량분석기 (JMS-800D, Jeol, Tokyo, Japan)를 이용하여 분석하였고, 매 시료 분석 시 1 batch (20개) 기준으로 동일한 pooled serum을 반복적으로 측정하여 바탕시험을 실행하였다. 또한, 각 화합물별 RF의 변이계수 (CV%)로 검증하여 검량곡선의 직선성을 확인하였으며, 독립된 두 개 실험실에서 동일한 시험법으로 validation (N=20)을 시행하여 분석법의 적합성을 검증하였다. 예상되는 검출한계의 2~5배 이내에서 spiking한 후 7회 실험하여 구한 표준편차에 3.143 (t-value ($\alpha=99\%$))을 곱하여 검출한계를 구한 결과, PCBs의 검출한계는 0.04~0.15 ng/g lipid, OCPs의 검출한계는 0.25~0.94 ng/g lipid였다 (Moon et al., 2014). 검출한계 미만의 물질의 농도는 해당 물질의 LOD/2로 정의하였다.

3) POPs 물질의 선정

본 연구에서는 혈청 시료에서 측정된 PCBs 32종과 OCPs 19종 중 검출율이 70% 이상인 물질을 선정하여 분석하였다 (Valera et al., 2013). 본 연구의 연구 대상자에서 검출율이 70% 이상인 물질은 PCBs 10종 (PCB 105, PCB 118, PCB 156, PCB 157, PCB 167, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153, PCB 180), OCPs 6종 (β -hexachlorocyclohexane (β -HCH), p,p'-dichlorophenyldichloroethylene (p,p'-DDE), cis-heptachlor epoxide, trans-nonachlordane, p,p'-dichlorodipenyldichloroethane (p,p'-DDD), p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT))이었다. 한편, 검출율이 50% 이상 70% 미만인 물질은 cis-nonachlordane, PCB 28, PCB 157이었다.

PCBs는 두 개의 페닐고리 주변에 결합된 염소원자의 위치와 개수에 따라서 독성학적, 화학적 특성이 달라지므로, 본 연구에서는 선행연구를 참고하여 group 1 PCBs (potentially estrogenic), group 2 PCBs (potentially antiestrogenic and immunotoxic, dioxinlike), group 3 PCBs (phenobarbital, CYP1A and CYP2B inducers, biologically persistent)로 구분하였다 (Wolff et al., 1997). Table 1에서는 KCPS-II에서 분석한 PCBs 32종과 OCPs 19종의 호르몬적 특성을 선행연구에 따라 정리하고 (Table 1), Table 2에서는 본 연구에서 검출율이 70% 이상인 PCBs와 Wolff's grouping에 따라 분류 가능한 14종의 PCBs를 Wolff et al. (1997)의 정의에 따른 PCB congeners group으로 분류하였다.

POPs 농도는 지질을 보정한 ng/g lipid 단위 농도를 이용하여 분석하였다 (Schisterman et al., 2005). 선행연구에서 제시한 지질 보정식을 이용하였으며, 이용된 식은 다음과 같다. $\text{Total lipid (mg/dL)} = 2.27 \times \text{total cholesterol} + \text{triglycerides} + 62.3$ (Kang et al., 2008; Phillips et al., 1989).

Table 1. Hormonal characteristics of persistent organic pollutants

POPs	Characteristics
32 PCB congeners	
1	Non-estrogenic xenobiotics (Sonnenschein and Soto, 1998)
3	Non-estrogenic xenobiotics (Sonnenschein and Soto, 1998)
4	Not known
15	Not known
19	Not known
28	neurotoxic (Brouwer et al., 1999) Estrogenic (Glynn et al., 2000)
37	Not known
52	Weak phenobarbital inducers, estrogenic, not persistent (Wolff et al. 1997)
54	Not known
77	Potentially antiestrogenic and immunotoxic, dioxin-like (moderately persistent) (Wolff et al., 1997)
81	Not known
101	Weak phenobarbital inducers, persistent (Wolff et al., 1997)
104	Not known
105	Potentially antiestrogenic and immunotoxic, dioxinlike (moderately persistent) (Wolff et al. 1997)
114	Not known
118	Potentially antiestrogenic and immunotoxic, dioxin-like (moderately persistent) (Wolff et al. 1997)
123	Not known

126 Potentially antiestrogenic and immunotoxic,
 dioxin-like (moderately persistent) (Word et
 al., 2000)
 Potentially antiestrogenic and immunotoxic,
 138 dioxin-like (limited dioxin activity, persistent)
 (Wolff et al., 1997)
 Phenobarbital, CYP1A and CYP2B inducers,
 153 biologically persistent (Wolff et al. 1997)
 Not known
 Potentially antiestrogenic and immunotoxic,
 156 dioxin-like (moderately persistent) (Word et
 al., 2000)
 Potentially antiestrogenic and immunotoxic,
 157 dioxin-like (moderately persistent) (Word et
 al., 2000)
 Potentially antiestrogenic and immunotoxic,
 167 dioxin-like (moderately persistent) (Word et
 al., 2000)
 Potentially antiestrogenic and immunotoxic,
 169 dioxin-like (moderately persistent) (Word et
 al., 2000)
 Phenobarbital, CYP1A and CYP2B inducers,
 180 biologically persistent (Wolff et al. 1997)
 Not known
 188 Potentially antiestrogenic and immunotoxic,
 189 dioxin-like (moderately persistent) (Word et
 al., 2000)
 Not known
 202 Not known
 205 Not known
 Phenobarbital, CYP1A and CYP2B inducers,
 206 biologically persistent (Word et al., 2000)
 Not known
 208

19 OCPs

Oxychlordane	Estrogenic (Glynn et al., 2000)
Nonachlor (trans, cis)	Estrogenic (Vonier et al., 1996) (trans, Glynn et al., 2000)
Chlordane (trans, cis)	Anti-estrogenic (Yang and Chen, 1999)/estrogenic (Cassidy et al, 2005)
Heptachlor	Estrogenic (Cassidy et al, 2005)
Heptachlor epoxide (trans, cis)	Estrogenic (Cassidy et al, 2005)
Hexachlorobenzene	Anti-estrogenic (Glynn et al., 2000)/ estrogenic (Starek, 2000)
Hexachlorocyclohexane (α , β , γ , δ)	Estrogenic (β , γ) (Glynn et al., 2000), Not known (α , δ)
p,p'-DDT	Anti-estrogenic (Raaschou-Nielsen et al., 2005) Estrogenic (Glynn et al., 2000)
o,p'-DDT	Estrogenic (Zava et al., 1997)
p,p'-DDD	Estrogenic (Vonier et al., 1996)
o,p'-DDD	Estrogenic (Klotz et al., 1996)
p,p'-DDE	Anti-androgenic (Vonier et al., 1996)
o,p'-DDE	Estrogenic (Papoulias et al., 2003)

Table 2. PCB congener grouping by Wolff et al. (1997), and Word et al. (2000)

PCB congeners grouping by Wolff et al. (1997)	PCB congeners used in analyses (≥Detection rate 70%)	14 PCB congeners in KCPS-II
Group 1 (potentially estrogenic)		
Group 1A (weak phenobarbital inducers, estrogenic, not persistent)	PCB 52	PCB 52
Group 1B (weak phenobarbital inducers, persistent)	PCB 101	PCB 101
Group 2 (potentially antiestrogenic and immunotoxic, dioxin-like)		
Group 2A : non-ortho and mono-ortho substituted (moderately persistent)	PCB 105, PCB 118, PCB 156, PCB 167,	PCB 105, PCB 118, PCB 126, PCB 156, PCB 157, PCB 167, PCB 169, PCB 189
Group 2B : di-ortho substituted (limited dioxin activity, persistent)	PCB 138	PCB 138
Group 3 (phenobarbital, CYP1A, and CYP2B inducers, biologically persistent)	PCB 153, PCB 180	PCB 153, PCB 180, PCB 206

4. 통계적 분석 방법

유방암 환자와 유방암이 없는 대상자들의 일반적 특성을 비교하기 위하여 연속형 변수에 대한 Student's t-test를, 범주형 변수에서는 Chi-square test를 시행하였다. 대상자들의 POPs 농도는 정규분포를 따르지 않았으므로, 유방암 환자와 유방암이 없는 대상자들의 POPs 농도를 중위수와 1,3 사분위수를 제시하고 Mann-Whitney U test를 이용하여 농도 차이를 비교하였다. POPs와 유방암의 관련성을 알아보기 위하여 multivariate logistic regression analysis를 시행하였으며, POPs 농도는 선행연구에 따라 전체 대상자 392명 (control 2를 이용한 분석에서는 295명)을 대상으로 tertile로 나누어 분석을 진행하였다 (Pavuk et al., 2003). 한편, 본 연구에는 검출율이 70% 이상인 POPs만을 선정하여 분석하였으므로, sum of group 2 PCBs, sum of group 3에 대한 분석 시 검출율이 70% 미만이지만, Wolff's PCB congener group에 속하는 PCB (PCB 126, PCB 157, PCB 169, PCB 189, PCB 206)를 포함하여 민감도 분석을 시행하였다 (Table S2). 또한 폐경 여부에 따른 POPs와 유방암의 관련성을 살펴보았으며, BMI에 따른 POPs와 유방암의 관련성을 알아보기 위해 연구대상자의 BMI 중위수를 기준으로 대상자를 층화하여 POPs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 통계 프로그램은 SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC)와 STATA 13 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA)을 사용하였으며, 통계적 유의수준은 p-value 0.05 미만으로 가정하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자의 일반적 특성은 Table 3에 제시하였다. 유방암이 있는 여성의 연령은 평균 47세, control 1의 평균 연령은 44세, control 2의 평균 연령은 40세로 유방암이 있는 여성이 유방암이 없는 여성에 비해 평균 연령이 더 높았다 (Table 3. control 1 vs case, p -value=0.006; control 2 vs case, p -value<0.001). 유방암이 있는 여성은 control 1과 control 2에 비해 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤의 평균 농도가 높았으며 통계적으로 유의하였다. 또한 유방암이 있는 여성의 평균 BMI, FBS, 수축기혈압 (systolic blood pressure, SBP), 이완기혈압 (diastolic blood pressure, DBP)의 수치가 control 2보다 유의하게 더 높았다. 한편, 폐경 연령은 유방암이 있는 여성 (평균 47세)이 유방암이 없는 여성 (평균 50세)에 비해 유의하게 낮았다 (Table 3. control 1 vs case, p -value<0.001; control 2 vs case, p -value=0.018). 유방암이 없는 여성의 폐경 후 비율은 control 1에서 22.8%, control 2에서 12.3%였으나, 유방암이 있는 여성 중 폐경 후 비율은 51.6%였다. 유방암 가족력은 유방암이 있는 여성이 유방암이 없는 대상자에 비하여 더 많았고, 음주 비율은 유방암이 있는 여성에 비해 유방암이 없는 여성에서 더 높았다.

Table 3. General characteristics of study subjects

	Total (N=397)		Breast cancer Cases* (N=124)		Control 1 (N=268)		Control 2 (N=171)		<i>p</i> -value† (Case vs Control 1)	<i>p</i> -value† (Case vs Control 2)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		Mean (SD)		
Age, years	397	45.0 (11.4)	124	46.9 (9.1)	268	43.9 (12.1)	171	39.5 (10.5)	0.006	<0.001
BMI, kg/m ²	397	22.7 (3.2)	124	23.0 (2.6)	268	22.6 (3.5)	171	22.2 (3.6)	0.141	0.020
FBS, mg/dL	397	89.4 (16.4)	124	90.5 (12.8)	268	88.8 (17.9)	171	86.1 (12.7)	0.307	0.004
SBP, mmHg	394	114.4 (14.8)	121	114.9 (14.0)	268	114.2 (15.2)	171	111.1 (13.1)	0.658	0.018
DBP, mmHg	394	71.1 (10.0)	121	71.6 (9.2)	268	71.0 (10.4)	171	68.9 (9.3)	0.622	0.016
Total-C, mg/dL	397	187.0 (34.8)	124	193.6 (35.4)	268	183.8 (34.2)	171	178.4 (34.0)	0.009	<0.001
HDL-C, mg/dL	394	56.0 (10.8)	123	56.5 (12.0)	266	55.9 (10.3)	170	55.6 (9.5)	0.675	0.498
LDL-C, mg/dL	395	110.0 (32.4)	123	115.3 (32.9)	267	107.3 (31.8)	170	102.7 (32.1)	0.023	0.001
GGT, mg/dL	394	20.1 (17.7)	121	20.9 (21.4)	268	19.9 (16.0)	171	20.3 (18.3)	0.638	0.816
Menarcheal age, years	397	14.8 (1.8)	124	14.7 (1.6)	267	14.8 (1.8)	171	14.5 (1.7)	0.624	0.256
Menopausal age, years	112	48.9 (5.0)	47	46.8 (5.6)	62	50.4 (4.0)	22	50.1 (4.2)	<0.001	0.018
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)			
Marital status									1.000	0.667

single	7 (4.4)	3 (4.8)	4 (4.3)	3 (8.1)		
married/divorced	151 (95.6)	60 (95.2)	90 (95.7)	34 (91.9)		
Education					0.152	0.292
≤9 years	28 (21.4)	8 (14.6)	20 (26.7)	8 (28.6)		
12 years	51 (38.9)	26 (47.3)	25 (33.3)	12 (42.9)		
14≤ years	52 (39.7)	21 (38.2)	30 (40.0)	8 (28.6)		
Menopausal status					<0.001	<0.001
Premenopausal	269 (67.8)	60 (48.4)	207 (77.2)	150 (87.7)		
Postmenopausal	128 (32.2)	64 (51.6)	61 (22.8)	21 (12.3)		
Family history of BC	35 (8.8)	26 (21.0)	7 (2.6)	4 (2.3)	<0.001	<0.001
Ever Smoker	32 (8.3)	12 (10.0)	20 (7.6)	17 (10.2)	0.565	1.000
Alcohol drinker	167 (42.8)	43 (35.3)	124 (47.2)	92 (54.4)	0.037	0.002

BMI: body mass index; FBS: fasting blood sugars; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Total-C: total cholesterol. LDL-C: low density lipoprotein cholesterol. HDL-C: high density lipoprotein cholesterol. GGT: gamma-glutamyltransferase; BC: breast cancer. * Excluded 5 breast cancer cases with cardio-cerebrovascular disease. † Student's t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables were used. Control 1 : Subjects don't have only breast cancer. Control 2 : Subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

2. 연구대상자의 POPs 농도

Figure 3-1부터 Figure 4-5에서는 유방암에 대한 all cases, incidence cases, prevalence cases, control 1, control 2의 POPs (β -HCH, p,p-DDE, p,p-DDT, PCB 153, PCB 180) 농도 분포 히스토그램과 POPs 농도의 box plot을 보여주고 있다. POPs 농도의 분포는 모두 왼쪽으로 치우쳐 있음을 확인하였다.

Table 4에서는 대상자를 유방암 또는 기타 암 및 심뇌혈관질환 유무에 따라 유방암이 있는 여성 (breast cancer cases), 유방암만 없는 여성 (control 1), 암 및 심뇌혈관질환이 없는 여성 (control 2)으로 구분하여 전체 대상자의 POPs 중위수 (median) 농도를 보여주고 있다. Control 2에 비해 유방암이 있는 여성에서 β -HCH, trans-nonachlordane의 중위수 농도가 통계적으로 유의하게 높았으며, control 1과 control 2에 비해 유방암이 있는 여성에서 통계적으로 유의하게 높은 중위수 농도를 보인 물질은 PCB 153, PCB 180, sum of group 3 PCBs, total PCBs, cis-heptachlor epoxide였다 (Table S1). 반면 PCB 105, PCB 138, sum of group 2 PCBs, p,p-DDT의 중위수 농도는 control 1에 비해 유방암이 있는 여성에서 더 낮았으며, PCB 52, PCB 101, sum of group 1 PCBs의 중위수 농도는 control 1, control 2에 비해 유방암이 있는 여성에서 통계적으로 유의하게 낮았다 (Table S1).

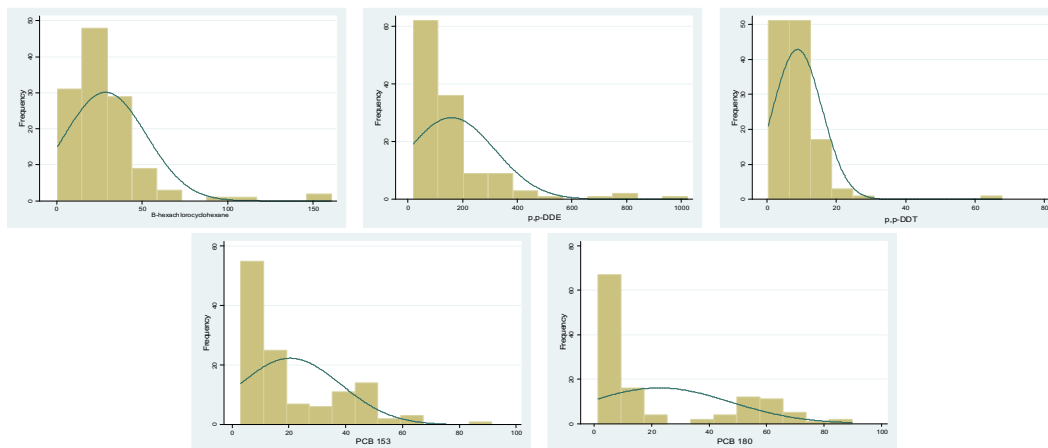


Figure 3-1. Distribution of persistent organic pollutants in breast cancer all cases.

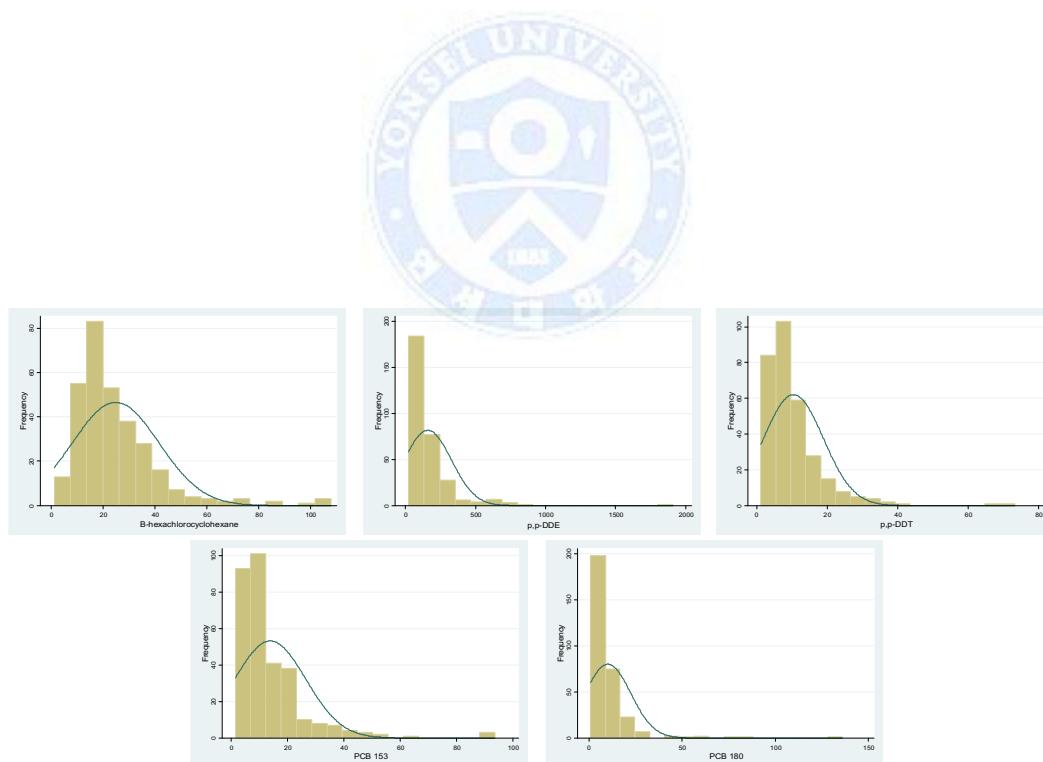


Figure 3-2. Distribution of persistent organic pollutants in breast cancer incidence cases.

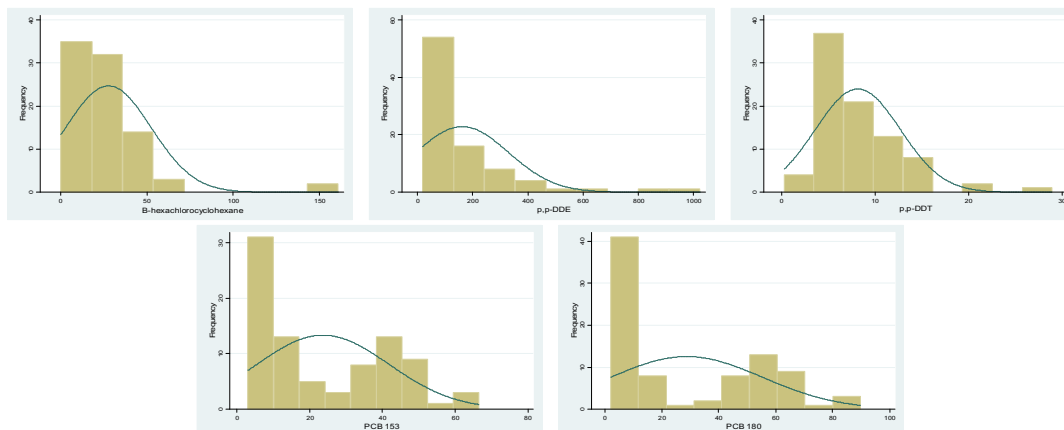


Figure 3-3. Distribution of persistent organic pollutants in breast cancer prevalence cases.

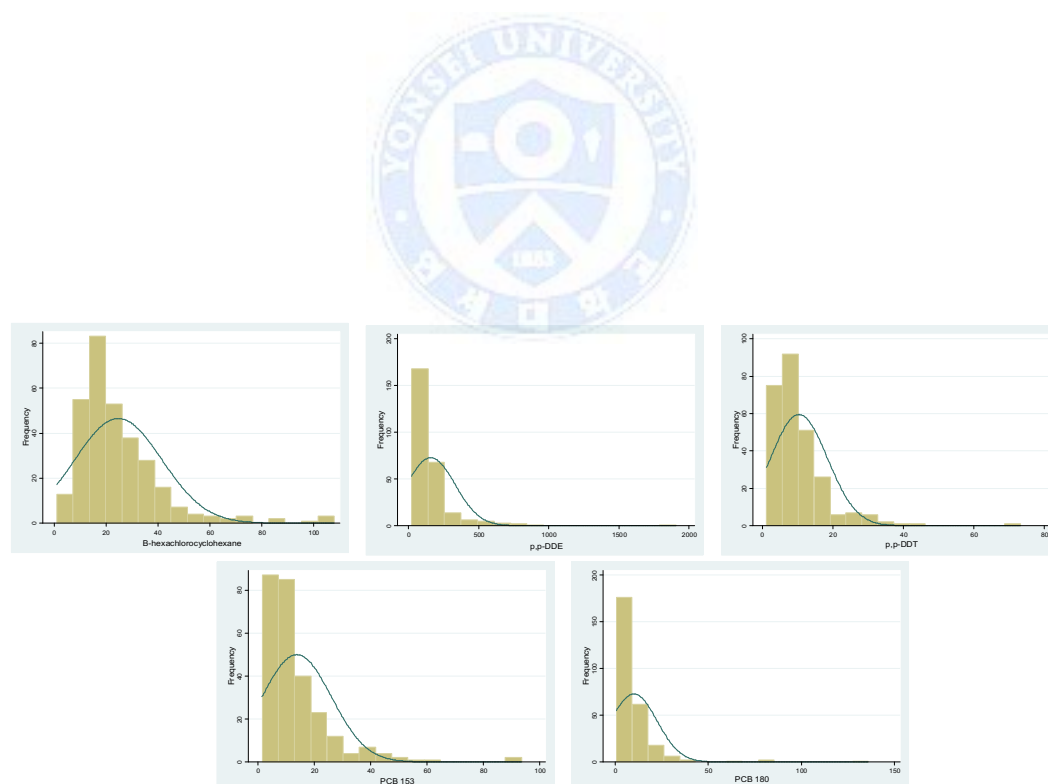


Figure 3-4. Distribution of persistent organic pollutants in control 1.

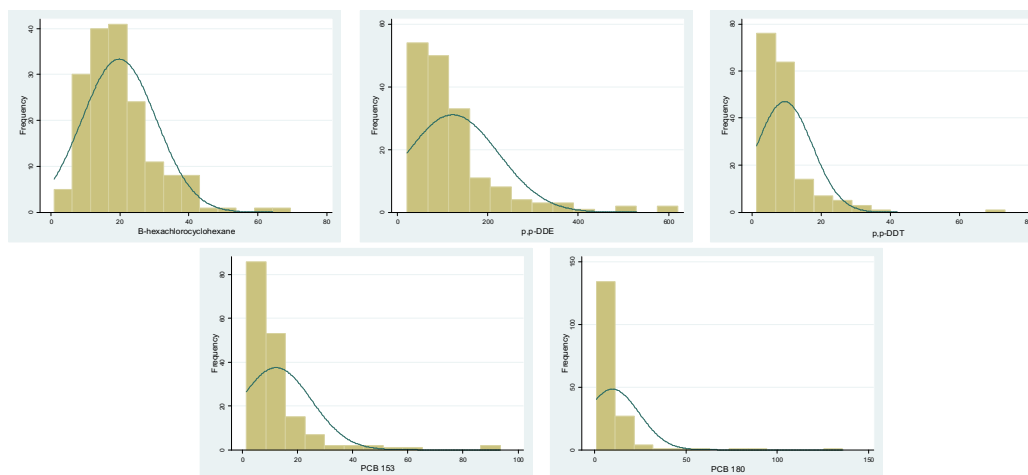


Figure 3-5. Distribution of persistent organic pollutants in control 2.



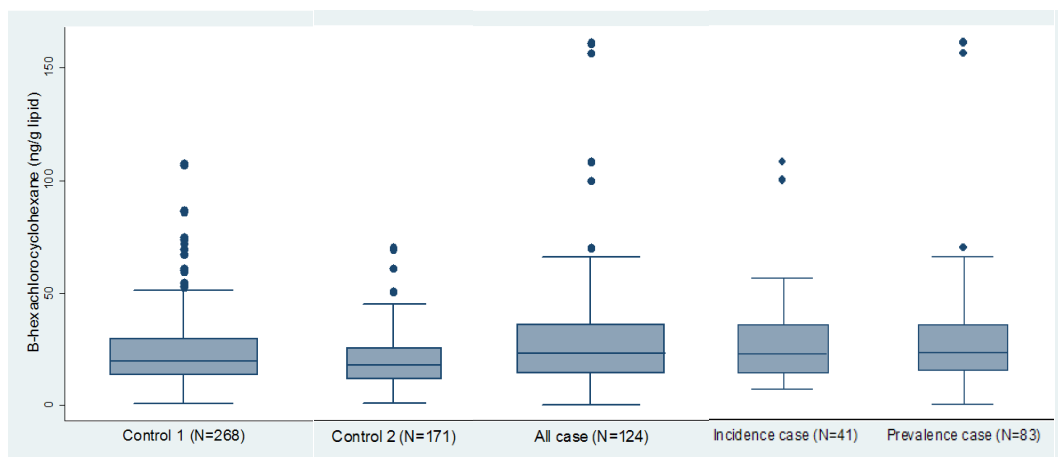


Figure 4-1. Boxplot of β -hexachlorocyclohexane in each subgroups.

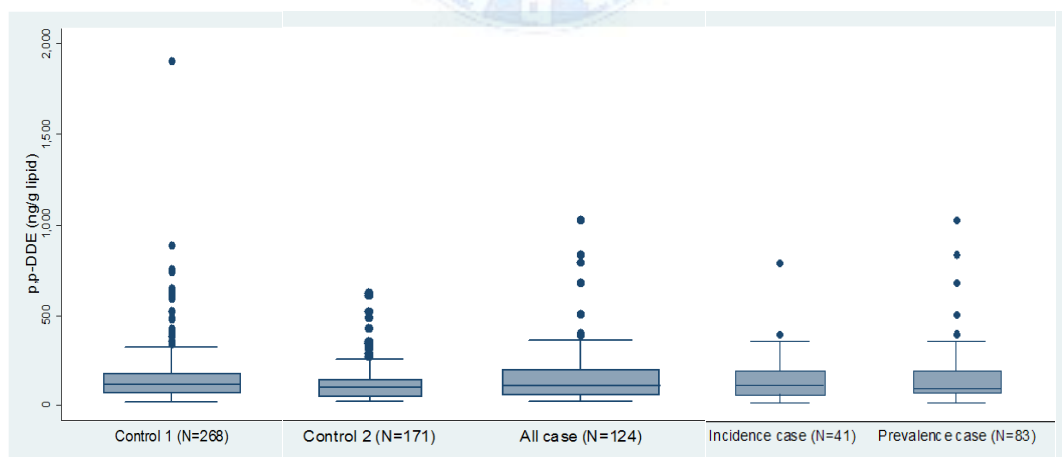


Figure 4-2. Boxplot of p,p-DDE in each subgroups.

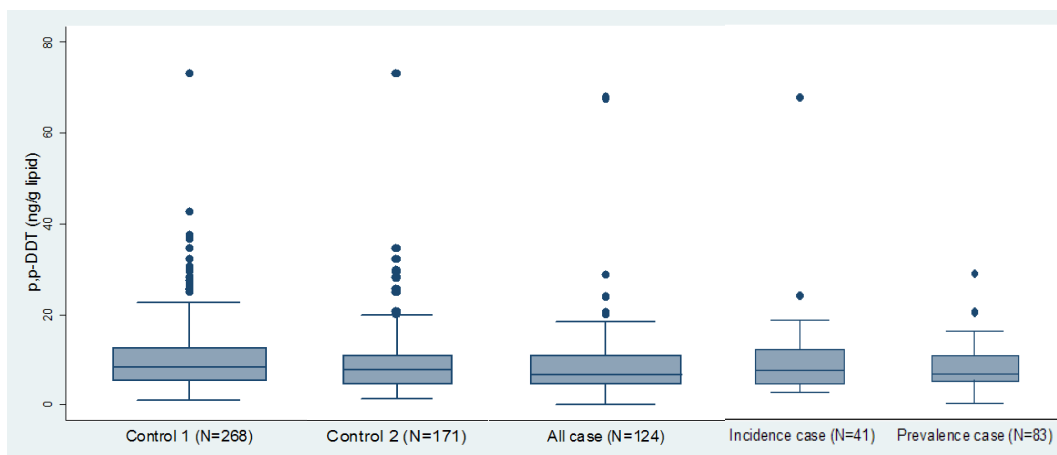


Figure 4-3. Boxplot of p,p-DDT in each subgroups.

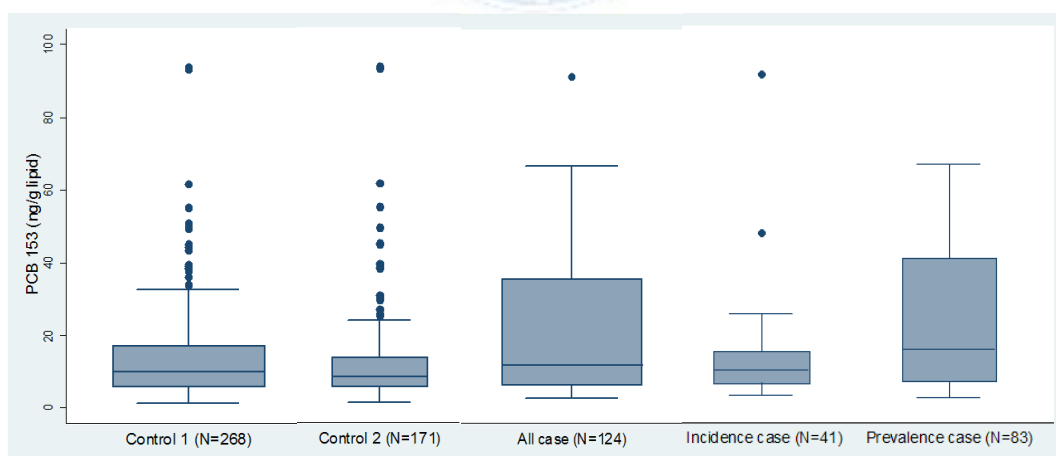


Figure 4-4. Boxplot of PCB 153 in each subgroups.

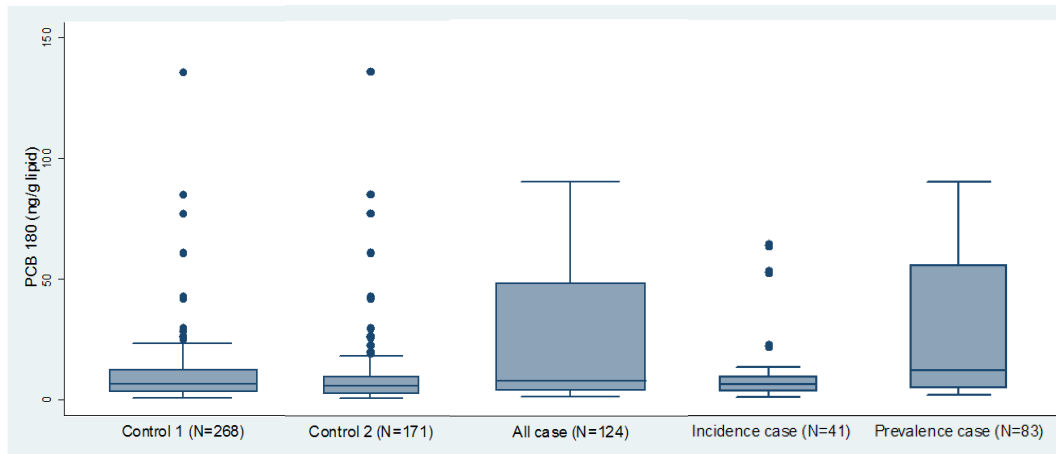


Figure 4-5. Boxplot of PCB 180 in each subgroups.



Table 4. Persistent organic pollutant concentrations in study subjects

	Breast cancer cases (n=124)		Control 1 (n=268)		Control 2 (n=171)	
	Detection rate (%)	Median (Q1-Q3)	Detection rate (%)	Median (Q1-Q3)	Detection rate (%)	Median (Q1-Q3)
Group 1 (ng/g lipid)*						
PCB 52 (Group 1A)	98	1.8 (1.1-3.0)	97	3.1 (2.0-5.0)	96	3.0 (1.8-4.7)
PCB 101 (Group 1B)	97	0.7 (0.5-1.1)	91	1.4 (0.8-2.4)	96	1.5 (0.9-2.4)
Sum of group 1 PCBs		2.5 (1.7-3.9)		4.5 (3.1-7.1)		4.5 (3.0-7.0)
Group 2 (ng/g lipid)*						
PCB 105 (Group 2A)	71	0.6 (0.2-0.9)	77	0.7 (0.4-1.1)	71	0.6 (0.2-0.9)
PCB 118 (Group 2A)	100	3.2 (2.2-4.6)	100	3.2 (2.3-5.2)	100	2.8 (2.1-4.1)
PCB 156 (Group 2A)	90	0.9 (0.5-1.5)	92	0.9 (0.6-1.6)	91	0.8 (0.5-1.2)
PCB 167 (Group 2A)	86	0.6 (0.4-0.8)	89	0.6 (0.4-0.9)	87	0.5 (0.3-0.8)
PCB 138 (Group 2B)	100	4.2 (2.7-6.7)	100	5.5 (3.5-8.6)	100	4.5 (3.2-6.9)
Sum of group 2 PCBs		9.6 (6.5-14.6)		11.1 (7.4-17.4)		9.3 (6.7-14.0)
Group 3 (ng/g lipid)*						
PCB 153	100	11.9 (6.6-35.7)	100	10.2 (6.3-17.2)	100	8.5 (5.9-13.7)
PCB 180	100	8.4 (4.8-48.2)	100	6.5 (4.4-12.3)	100	5.8 (3.9-10.0)
Sum of group 3 PCBs		20.1 (11.9-84.0)		16.7 (10.8-28.7)		14.8 (9.6-23.8)

Total PCBs		39.0 (22.7-92.0)		33.2 (24.2-53.2)		29.2 (22.5-41.6)
OCPs (ng/g lipid)						
β-HCH	100	23.2 (15.0-36.0)	100	19.8 (14.2-29.5)	100	17.4 (12.5-25.6)
p,p'-DDE	100	110.6 (65.7-193.4)	100	113.8 (71.4-180.0)	100	94.0 (59.2-140.3)
cis-heptachlor epoxide	94	2.5 (1.4-4.3)	82	2.2 (1.0-4.2)	81	1.7 (0.7-3.5)
trans-nonachlordane	100	3.8 (2.6-6.2)	92	3.6 (2.1-6.0)	89	3.0 (1.7-5.2)
p,p'-DDD	93	2.0 (1.3-3.2)	79	2.1 (0.8-3.9)	77	1.7 (0.6-3.5)
p,p'-DDT	99	6.9 (5.1-10.9)	100	8.4 (5.4-12.7)	100	7.6 (5.0-10.9)

PCBs, polychlorinated biphenyls; OCPs, organochlorine pesticides; β-HCH, β-hexachlorocyclohexane; p,p'-DDE, p,p'-dichlorophenyldichloroethylene; p,p'-DDD, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethane; p,p'-DDT, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane. Control 1 : Subjects don't have only breast cancer. Control 2 : Subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

4. POPs와 유방암의 연관성 분석

Table 5-1에서는 대조군으로 control 1을 이용하여 PCBs와 유방암의 연관성을 분석한 결과를 나타내었다. 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용, 폐경여부를 보정한 Model 2에서 PCB 52, PCB 101, Sum of group 1 PCBs, PCB 105, PCB 138, sum of group 2 PCBs가 기준집단인 tertile 1에 비하여 tertile 3에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였으며, POPs 농도의 tertile 증가에 대한 유방암의 trend estimation이 유의하였다. 반면, PCB 153은 tertile 3에서 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였다 (OR 1.9; 95% CI, 1.04-3.6; p-value for trend estimation, 0.032). Sum of group 3 PCBs는 유방암과 양의 관련성을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 5-2에서는 대조군으로 control 2를 이용하여 PCBs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용, 그리고 폐경여부를 보정하였을 때, PCB 52, PCB 101, sum of group 1은 유방암과 유의한 음의 연관성을, PCB 153은 유방암과 유의한 양의 연관성을 보였다 (OR 2.1; 95% CI, 1.02-4.2; p-value for trend estimation, 0.038).

Table 6-1, 6-2에서는 OCPs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 대조군으로 control 1을 사용한 분석에서는 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용, 그리고 폐경여부를 보정하였을 때, OCPs가 유방암과 유의한 관련성을 보이지 않았다 (Table 6-1). 한편, 대조군으로 control 2를 사용한 분석에서는 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용, 그리고 폐경여부를 보정하였을 때, trans-nonachlordane이 tertile 2에서 유의한 양의 관련성을 보였으며, p,p-DDT는 tertile 3에서 유의한 음의 관련성을 보였다 (Table 6-2).

Table 5-1. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer using control 1

	OR (95% CI)		
	Case/Control*	Model 1	Model 2
	124/268		
Group 1 (ng/g lipid)			
PCB 52			
T1	65/66	1.0	1.0
T2	34/96	0.4 (0.2-0.6)	0.3 (0.2-0.5)
T3	25/106	0.3 (0.1-0.4)	0.3 (0.2-0.5)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001
PCB 101			
T1	72/58	1.0	1.0
T2	37/94	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-0.6)
T3	15/116	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001
Sum of group 1 PCBs			
T1	73/58	1.0	1.0
T2	27/103	0.2 (0.1-0.4)	0.2 (0.1-0.4)
T3	24/107	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.4)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001
Group 2 (ng/g lipid)			
PCB 105			
T1	48/82	1.0	1.00
T2	42/87	0.7 (0.4-1.2)	0.8 (0.4-1.4)
T3	34/99	0.4 (0.2-0.7)	0.5 (0.2-0.9)
<i>p</i> -value		0.002	0.019
PCB 118			
T1	41/90	1.0	1.0
T2	48/82	1.0 (0.6-1.8)	0.95 (0.5-1.7)
T3	35/96	0.5 (0.3-0.96)	0.7 (0.3-1.3)
<i>p</i> -value		0.036	0.217
PCB 156			
T1	46/83	1.0	1.0
T2	36/95	0.6 (0.3-0.99)	0.7 (0.4-1.2)
T3	42/90	0.6 (0.4-1.1)	0.7 (0.4-1.3)
<i>p</i> -value		0.095	0.294
PCB 167			
T1	42/90	1.0	1.0
T2	44/86	0.9 (0.5-1.6)	1.0 (0.6-1.9)
T3	38/92	0.7 (0.4-1.2)	0.8 (0.5-1.6)

<i>p</i> -value		0.171	0.598
PCB 138			
T1	49/82	1.0	1.00
T2	42/88	0.7 (0.4-1.2)	0.8 (0.5-1.4)
T3	33/98	0.4 (0.2-0.7)	0.5 (0.3-0.9)
<i>p</i> -value		0.002	0.026
Sum of group 2 PCBs			
T1	49/82	1.0	1.0
T2	39/91	0.6 (0.3-0.97)	0.6 (0.3-1.1)
T3	36/95	0.4 (0.2-0.8)	0.5 (0.3-0.9)
<i>p</i> -value		0.004	0.030
Group 3 (ng/g lipid)			
PCB 153			
T1	36/95	1.0	1.0
T2	33/97	0.8 (0.4-1.4)	0.99 (0.5-1.8)
T3	55/76	1.6 (0.9-2.8)	1.9 (1.04-3.6)
<i>p</i> -value		0.076	0.032
PCB 180			
T1	35/95	1.0	1.0
T2	35/96	0.9 (0.5-1.5)	1.0 (0.6-1.9)
T3	54/77	1.6 (0.9-2.8)	1.7 (0.9-3.2)
<i>p</i> -value		0.073	0.077
Sum of group 3 PCBs			
T1	35/96	1.00	1.0
T2	35/95	0.9 (0.5-1.6)	1.2 (0.6-2.1)
T3	54/77	1.6 (0.9-2.8)	1.9 (1.0-3.5)
<i>p</i> -value		0.072	0.046
Total PCBs			
T1	40/91	1.0	1.0
T2	30/100	0.6 (0.3-1.0)	0.8 (0.4-1.4)
T3	54/77	1.3 (0.8-2.2)	1.5 (0.8-2.8)
<i>p</i> -value		0.263	0.164

PCBs, polychlorinated biphenyls.

* Control subjects don't have only breast cancer.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

Table 5-2. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer using control 2

		OR (95% CI)	
	Case/Control*	Model 1	Model 2
	124/171		
Group 1 (ng/g lipid)			
PCB 52			
T1	39/59	1.0	1.0
T2	39/60	0.5 (0.3–0.9)	0.5 (0.2–0.9)
T3	26/72	0.3 (0.2–0.6)	0.3 (0.2–0.6)
<i>p</i> -value		<0.001	0.001
PCB 101			
T1	70/29	1.0	1.0
T2	37/61	0.3 (0.2–0.5)	0.3 (0.2–0.6)
T3	17/81	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001
Sum of group 1 PCBs			
T1	65/33	1.0	1.0
T2	35/64	0.3 (0.2–0.6)	0.3 (0.2–0.6)
T3	24/74	0.2 (0.1–0.4)	0.3 (0.1–0.5)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001
Group 2 (ng/g lipid)			
PCB 105			
T1	43/57	1.0	1.00
T2	38/58	0.6 (0.3–1.1)	0.6 (0.3–1.3)
T3	43/56	0.5 (0.2–0.9)	0.6 (0.3–1.2)
<i>p</i> -value		0.024	0.148
PCB 118			
T1	34/64	1.0	1.0
T2	44/55	0.9 (0.5–1.8)	0.9 (0.5–1.8)
T3	46/52	0.7 (0.3–1.3)	0.8 (0.4–1.6)
<i>p</i> -value		0.231	0.500
PCB 156			
T1	40/58	1.0	1.0
T2	36/63	0.6 (0.3–1.0)	0.6 (0.3–1.3)
T3	48/50	0.7 (0.4–1.3)	0.96 (0.5–1.9)
<i>p</i> -value		0.284	0.917
PCB 167			
T1	38/64	1.0	1.0
T2	38/54	0.9 (0.5–1.7)	1.0 (0.5–2.1)
T3	48/53	0.9 (0.5–1.6)	1.2 (0.6–2.4)

<i>p</i> -value		0.618	0.582
<hr/>			
PCB 138			
T1	42/56	1.0	1.00
T2	41/58	0.6 (0.3-1.2)	0.7 (0.4-1.4)
T3	41/57	0.5 (0.3-0.95)	0.6 (0.3-1.2)
<i>p</i> -value		0.034	0.155
<hr/>			
Sum of group 2 PCBs			
T1	42/56	1.0	1.0
T2	41/58	0.6 (0.3-1.2)	0.7 (0.3-1.4)
T3	41/57	0.4 (0.2-0.8)	0.5 (0.2-1.0)
<i>p</i> -value		0.007	0.061
<hr/>			
Group 3 (ng/g lipid)			
PCB 153			
T1	32/66	1.0	1.0
T2	34/65	0.7 (0.4-1.3)	0.7 (0.4-1.5)
T3	58/40	1.7 (0.9-3.3)	2.1 (1.02-4.2)
<i>p</i> -value		0.069	0.038
<hr/>			
PCB 180			
T1	32/66	1.0	1.0
T2	36/63	0.8 (0.4-1.5)	0.9 (0.5-1.8)
T3	56/42	1.6 (0.8-3.0)	1.7 (0.8-3.5)
<i>p</i> -value		0.146	0.136
<hr/>			
Sum of group 3 PCBs			
T1	32/66	1.00	1.0
T2	36/63	0.8 (0.4-1.5)	0.9 (0.4-1.7)
T3	56/42	1.6 (0.8-3.0)	1.7 (0.9-3.6)
<i>p</i> -value		0.142	0.118
<hr/>			
Total PCBs			
T1	37/61	1.0	1.0
T2	30/69	0.5 (0.2-0.9)	0.7 (0.3-1.3)
T3	57/41	1.3 (0.7-2.5)	1.5 (0.7-3.0)
<i>p</i> -value		0.326	0.240

PCBs, polychlorinated biphenyls.

* Control Subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

Table 6-1. Association between organochlorine pesticides and breast cancer using control 1

	Case/Control* 124/268	OR (95% CI)	
		Model 1	Model 2
β-HCH (ng/g lipid)			
T1	35/96	1.00	1.00
T2	38/92	1.1 (0.6–1.8)	0.8 (0.4–1.5)
T3	51/80	1.4 (0.8–2.5)	1.4 (0.7–2.5)
p-value		0.209	0.326
p,p'-DDE (ng/g lipid)			
T1	46/85	1.00	1.00
T2	36/94	0.6 (0.4–1.1)	0.8 (0.4–1.4)
T3	42/89	0.6 (0.4–1.1)	0.8 (0.5–1.6)
p-value		0.126	0.587
cis-heptachlor epoxide (ng/g lipid)			
T1	35/96	1.00	1.00
T2	43/87	1.3 (0.8–2.3)	1.2 (0.7–2.2)
T3	46/85	1.2 (0.7–2.1)	1.2 (0.6–2.3)
p-value		0.527	0.536
trans-nonachlordane (ng/g lipid)			
T1	34/98	1.00	1.00
T2	48/81	1.5 (0.9–2.6)	1.6 (0.9–2.9)
T3	42/89	1.0 (0.6–1.9)	1.1 (0.6–2.0)
p-value		0.962	0.892
p,p'-DDD (ng/g lipid)			
T1	33/97	1.00	1.00
T2	54/77	1.9 (1.1–3.2)	1.5 (0.8–2.6)
T3	37/94	0.99 (0.6–1.8)	0.8 (0.4–1.5)
p-value		0.916	0.456
p,p'-DDT (ng/g lipid)			
T1	46/84	1.00	1.00
T2	44/87	0.7 (0.4–1.3)	0.9 (0.5–1.6)
T3	34/97	0.5 (0.3–0.8)	0.5 (0.3–1.0)
p-value		0.011	0.052

β -HCH, β -hexachlorocyclohexane; *p,p'*-DDE, *p,p'*-dichlorophenyldichloroethylene; *p,p'*-DDD, *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethane; *p,p'*-DDT, *p,p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane.

* Control subjects don't have only breast cancer.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

Table 6-2. Association between organochlorine pesticides and breast cancer using control 2

	Case/Control* 124/171	OR (95% CI)	
		Model 1	Model 2
β -HCH (ng/g lipid)			
T1	33/65	1.0	1.00
T2	36/63	0.9 (0.5-1.7)	0.6 (0.3-1.3)
T3	55/43	1.5 (0.8-2.9)	1.3 (0.7-2.7)
<i>p</i> -value		0.187	0.417
p,p'-DDE (ng/g lipid)			
T1	37/61	1.0	1.0
T2	39/60	0.8 (0.4-1.4)	0.8 (0.4-1.5)
T3	48/50	0.9 (0.5-1.6)	0.9 (0.5-1.8)
<i>p</i> -value		0.633	0.800
cis-heptachlor epoxide (ng/g lipid)			
T1	30/68	1.0	1.0
T2	42/57	1.6 (0.9-3.0)	1.4 (0.7-2.8)
T3	52/46	1.4 (0.7-2.7)	1.5 (0.7-3.3)
<i>p</i> -value		0.302	0.251
trans-nonachlordane (ng/g lipid)			
T1	24/74	1.0	1.0
T2	51/48	2.3 (1.2-4.4)	2.7 (1.3-5.4)
T3	49/49	1.5 (0.7-3.0)	1.5 (0.7-3.3)
<i>p</i> -value		0.303	0.309
p,p'-DDD (ng/g lipid)			
T1	31/67	1.0	1.0
T2	50/49	1.5 (0.8-2.8)	1.1 (0.6-2.2)
T3	43/55	1.1 (0.6-2.1)	0.97 (0.5-1.9)
<i>p</i> -value		0.815	0.929
p,p'-DDT (ng/g lipid)			
T1	41/57	1.0	1.0
T2	45/54	0.7 (0.4-1.4)	0.9 (0.4-1.7)
T3	38/60	0.4 (0.2-0.8)	0.5 (0.2-0.98)
<i>p</i> -value		0.007	0.044

β -HCH, β -hexachlorocyclohexane; p,p'-DDE, p,p'-dichlorophenyldichloroethylene; p,p'-DDD, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethane; p,p'-DDT, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane.

* Control subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

5. 폐경 여부에 따른 POPs와 유방암의 관련성 분석

Table 7-1에서는 control 1을 대조군으로 한 연구대상자를 폐경 여부에 따라 층화하여 PCBs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부를 보정하였을 때, 폐경 전 여성에서는 PCB 52, PCB 101, sum of group 1 PCBs가 tertile 1에 비해 tertile 3에서 유의한 음의 관련성을 보였으며, 폐경 후 여성에서는 PCB 52, PCB 101, sum of group 1 PCBs, PCB 105, PCB 118, PCB 138이 tertile 1에 비해 tertile 3에서 유의한 음의 관련성을 보였다.

Table 7-2에서는 control 2를 대조군으로 하여 폐경여부에 따라 PCBs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 그 결과, 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부를 보정하였을 때, 폐경 전 여성에서는 PCB 101, sum of group 1 PCBs가 tertile 3에서 유의한 음의 관련성을 보였고, 폐경 후 여성에서는 PCB 52, PCB 101, sum of group 1 PCBs가 tertile 3에서 유의한 음의 관련성을 보였다. 폐경 후 여성에서 PCB 180이 유방암과 유의한 관련성을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 8-1에서는 control 1을 대조군으로 하여 폐경 여부에 따라 OCPs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 폐경 전 여성에서는 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부를 보정하였을 때, p,p-DDT가 tertile 3에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, β -HCH는 tertile 2에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였다. 반면 trans-nonachlordane은 tertile 2에서 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였다 (OR 2.4; 95% CI, 1.1-5.2). 폐경 후 여성에서는 폐경 전 여성에서의 결과와 반대로 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부를 보정하였을 때, β -HCH가 tertile

3에서 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였고 (OR 3.2; 95% CI, 1.1-9.8), p,p-DDD가 tertile 2에서 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였다 (OR 3.2; 95% CI, 1.1-8.9).

Table 8-2에서는 control 2를 대조군으로 하여 폐경 여부에 따라 OCPs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 폐경 전 여성에서 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부를 보정하였을 때, β -HCH가 tertile 2에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, p,p-DDT가 tertile 3에서 유의한 음의 관련성을 보였다. 그러나, cis-heptachlor epoxide와 trans-nonachlordane은 tertile 2에서 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였다. 폐경 후 여성에서는 OCPs와 유방암의 유의한 관련성이 관찰되지 않았다.



Table 7-1. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer by menopause status using control 1

	premenopause (N=267)			postmenopause (N=125)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 60/207	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 64/61	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Group 1 (ng/g lipid)						
PCB 52						
T1	28/62	1.00	1.00	35/7	1.00	1.00
T2	17/71	0.5 (0.3-1.1)	0.5 (0.2-1.1)	19/22	0.1 (0.04-0.4)	0.1 (0.02-0.3)
T3	15/74	0.5 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-0.99)	10/32	0.03 (0.01-0.1)	0.03 (0.01-0.1)
<i>p</i> -value		0.024	0.040		<0.001	<0.001
PCB 101						
T1	32/57	1.00	1.00	32/10	1.00	1.00
T2	19/70	0.5 (0.3-0.96)	0.6 (0.3-1.2)	25/16	0.3 (0.1-1.0)	0.4 (0.1-1.3)
T3	9/80	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.4)	7/35	0.1 (0.02-0.2)	0.05 (0.01-0.2)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
Sum of group 1 PCBs						
T1	33/56	1.00	1.00	49/19	1.00	1.00
T2	14/75	0.3 (0.2-0.6)	0.3 (0.2-0.7)	10/23	0.1 (0.04-0.5)	0.1 (0.03-0.4)
T3	13/76	0.3 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.6)	5/19	0.03 (0.01-0.1)	0.02 (0.01-0.1)
<i>p</i> -value		<0.001	0.001		<0.001	<0.001
Group 2 (ng/g lipid)						

PCB 105						
T1	23/66	1.00	1.00	29/13	1.00	1.00
T2	20/68	0.8 (0.4–1.6)	0.8 (0.4–1.6)	22/19	0.7 (0.3–1.7)	0.7 (0.3–2.0)
T3	17/73	0.5 (0.3–1.2)	0.6 (0.3–1.3)	13/29	0.3 (0.1–0.8)	0.3 (0.1–0.8)
<i>p</i> -value		0.117	0.217		0.014	0.014
PCB 118						
T1	20/69	1.00	1.00	27/15	1.00	1.00
T2	19/70	0.9 (0.4–1.8)	0.8 (0.4–1.7)	25/16	1.2 (0.5–3.1)	1.2 (0.4–3.4)
T3	21/68	0.9 (0.4–1.9)	0.8 (0.3–1.8)	12/30	0.4 (0.1–1.0)	0.3 (0.1–0.95)
<i>p</i> -value		0.735	0.536		0.053	0.045
PCB 156						
T1	24/64	1.00	1.00	24/18	1.00	1.00
T2	16/74	0.5 (0.3–1.1)	0.6 (0.3–1.2)	24/17	1.7 (0.6–4.4)	1.8 (0.6–5.2)
T3	20/69	0.6 (0.3–1.3)	0.7 (0.3–1.5)	16/26	0.9 (0.3–2.4)	0.8 (0.3–2.4)
<i>p</i> -value		0.211	0.286		0.814	0.689
PCB 167						
T1	21/71	1.00	1.00	25/16	1.00	1.00
T2	17/70	0.8 (0.4–1.6)	0.9 (0.4–2.1)	23/19	1.0 (0.4–2.7)	1.1 (0.4–3.2)
T3	22/66	0.99 (0.5–2.1)	1.2 (0.6–2.6)	16/26	0.6 (0.2–1.6)	0.5 (0.2–1.5)
<i>p</i> -value		0.968	0.625		0.289	0.196
PCB 138						
T1	25/63	1.00	1.00	31/11	1.00	1.00

T2	15/74	0.4 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.1)	20/21	0.5 (0.2-1.2)	0.6 (0.2-1.6)
T3	20/70	0.6 (0.3-1.2)	0.6 (0.3-1.3)	13/29	0.3 (0.1-0.8)	0.3 (0.1-0.8)
<i>p</i> -value		0.149	0.214		0.016	0.020
Sum of group 2 PCBs						
T1	24/64	1.00	1.00	18/8	1.00	1.00
T2	16/74	0.5 (0.3-1.1)	0.6 (0.3-1.3)	26/18	0.7 (0.3-1.7)	0.7 (0.3-2.0)
T3	20/69	0.6 (0.3-1.3)	0.6 (0.3-1.4)	20/35	0.4 (0.1-0.98)	0.4 (0.1-1.2)
<i>p</i> -value		0.213	0.255		0.045	0.089
Group 3 (ng/g lipid)						
PCB 153						
T1	17/72	1.00	1.00	26/16	1.00	1.00
T2	14/75	0.8 (0.4-1.7)	0.7 (0.3-1.6)	16/25	0.5 (0.2-1.2)	0.6 (0.2-1.6)
T3	29/60	1.9 (0.9-4.1)	1.9 (0.8-4.1)	22/20	0.8 (0.3-2.1)	0.6 (0.2-1.8)
<i>p</i> -value		0.065	0.108		0.701	0.403
PCB 180						
T1	19/70	1.00	1.00	22/10	1.00	1.00
T2	14/75	0.7 (0.3-1.4)	0.7 (0.3-1.7)	18/23	1.1 (0.4-2.9)	1.7 (0.6-5.0)
T3	27/62	1.5 (0.7-3.0)	1.4 (0.6-3.1)	24/18	1.7 (0.7-4.5)	1.4 (0.5-4.2)
<i>p</i> -value		0.272	0.362		0.245	0.506
Sum of group 3 PCBs						
T1	17/71	1.00	1.00	14/10	1.00	1.00
T2	15/75	0.8 (0.4-1.8)	0.8 (0.3-1.7)	21/22	0.4 (0.2-1.1)	0.6 (0.2-1.6)

T3	28/61	1.8 (0.9-3.8)	1.7 (0.8-3.8)	29/29	0.9 (0.4-2.3)	0.7 (0.2-2.0)
<i>p</i> -value		0.105	0.162		0.873	0.494
<hr/>						
Total PCBs						
T1	17/71	1.00	1.00	26/16	1.00	1.00
T2	15/75	0.8 (0.4-1.8)	0.97 (0.4-2.2)	15/26	0.4 (0.2-1.1)	0.5 (0.2-1.4)
T3	28/61	1.8 (0.9-3.7)	1.8 (0.8-4.0)	23/19	0.9 (0.4-2.4)	0.8 (0.3-2.2)
<i>p</i> -value		0.102	0.131		0.933	0.682

PCBs, polychlorinated biphenyls.

* Control subjects don't have only breast cancer.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, and use of HRT.

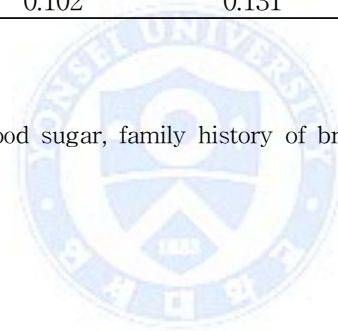


Table 7-2. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer by menopause status using control 2

	premenopause (N=210)			postmenopause (N=85)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 60/150	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 64/21	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Group 1 (ng/g lipid)						
PCB 52						
T1	26/44	1.00	1.00	25/3	1.00	1.00
T2	19/51	0.6 (0.3-1.3)	0.6 (0.3-1.3)	23/5	0.4 (0.1-2.0)	0.4 (0.1-2.4)
T3	15/55	0.5 (0.2-1.0)	0.5 (0.2-1.0)	16/13	0.1 (0.02-0.4)	0.1 (0.01-0.4)
<i>p</i> -value		0.055	0.058		0.001	0.002
PCB 101						
T1	32/38	1.00	1.00	26/2	1.00	1.00
T2	19/50	0.5 (0.2-1.0)	0.6 (0.3-1.3)	24/5	0.4 (0.1-2.2)	0.4 (0.1-2.5)
T3	9/62	0.1 (0.1-0.4)	0.1 (0.05-0.3)	14/14	0.1 (0.01-0.3)	0.1 (0.01-0.3)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001		<0.001	0.001
Sum of group 1 PCBs						
T1	32/38	1.00	1.00	24/4	1.00	1.00
T2	15/55	0.3 (0.2-0.7)	0.3 (0.1-0.7)	25/4	0.9 (0.2-4.2)	1.1 (0.2-5.9)
T3	13/57	0.3 (0.1-0.6)	0.2 (0.1-0.5)	15/13	0.1 (0.03-0.5)	0.1 (0.02-0.5)
<i>p</i> -value		0.001	<0.001		0.003	0.003
Group 2 (ng/g lipid)						

PCB 105						
T1	21/49	1.00	1.00	25/3	1.00	1.00
T2	19/51	0.7 (0.3-1.6)	0.7 (0.3-1.6)	21/8	0.4 (0.1-1.6)	0.3 (0.1-1.7)
T3	20/50	0.6 (0.3-1.4)	0.7 (0.3-1.6)	18/10	0.3 (0.1-1.4)	0.3 (0.1-1.7)
<i>p</i> -value		0.264	0.366		0.147	0.181
PCB 118						
T1	18/52	1.00	1.00	24/4		
T2	18/52	0.8 (0.4-1.8)	0.8 (0.3-1.8)	23/6	0.8 (0.2-3.4)	0.6 (0.1-3.1)
T3	24/46	0.9 (0.4-2.1)	0.9 (0.4-2.0)	17/11	0.4 (0.1-1.6)	0.4 (0.1-2.1)
<i>p</i> -value		0.885	0.722		0.166	0.274
PCB 156						
T1	22/47	1.00	1.00	21/7		
T2	16/56	0.5 (0.2-1.1)	0.6 (0.2-1.3)	23/6	2.1 (0.5-8.3)	1.8 (0.4-7.8)
T3	22/47	0.6 (0.3-1.3)	0.6 (0.3-1.5)	20/8	1.6 (0.4-6.2)	1.4 (0.3-6.6)
<i>p</i> -value		0.187	0.297		0.572	0.698
PCB 167						
T1	20/49	1.00	1.00	23/6	1.00	1.00
T2	15/55	0.6 (0.3-1.4)	0.8 (0.3-1.8)	21/7	0.997 (0.3-3.6)	1.1 (0.3-4.4)
T3	25/46	0.96 (0.4-2.1)	1.1 (0.5-2.4)	20/8	0.9 (0.3-3.4)	0.9 (0.2-3.6)
<i>p</i> -value		0.913	0.866		0.910	0.828
PCB 138						
T1	21/49	1.00	1.00	24/4	1.00	1.00

T2	17/53	0.7 (0.3-1.4)	0.8 (0.3-1.7)	23/6	0.8 (0.2-3.1)	0.7 (0.2-3.4)
T3	22/48	0.7 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)	17/11	0.4 (0.1-1.5)	0.3 (0.1-1.6)
<i>p</i> -value		0.452	0.596		0.145	0.150
<hr/>						
Sum of group 2 PCBs						
T1	21/49	1.00	1.00	25/3	1.00	1.00
T2	16/54	0.6 (0.3-1.2)	0.6 (0.3-1.5)	22/7	0.5 (0.1-2.2)	0.4 (0.1-2.2)
T3	23/47	0.7 (0.3-1.6)	0.7 (0.3-1.7)	17/11	0.3 (0.1-1.2)	0.3 (0.04-1.4)
<i>p</i> -value		0.433	0.491		0.078	0.121
<hr/>						
Group 3 (ng/g lipid)						
PCB 153						
T1	15/55	1.00	1.00	23/5	1.00	1.00
T2	14/56	0.7 (0.3-1.7)	0.8 (0.3-1.9)	18/11	0.5 (0.1-1.6)	0.5 (0.1-1.9)
T3	31/39	2.1 (0.9-4.6)	1.8 (0.8-4.2)	23/5	1.2 (0.3-4.7)	1.1 (0.2-4.7)
<i>p</i> -value		0.048	0.137		0.787	0.958
<hr/>						
PCB 180						
T1	17/52	1.00	1.00	19/9	1.00	1.00
T2	15/56	0.6 (0.3-1.4)	0.7 (0.3-1.6)	22/6	3.1 (0.8-12.0)	4.2 (0.9-19.6)
T3	28/42	1.4 (0.6-3.1)	1.3 (0.5-3.0)	23/6	2.5 (0.7-8.8)	1.9 (0.4-8.3)
<i>p</i> -value		0.307	0.491		0.178	0.409
<hr/>						
Sum of group 3 PCBs						
T1	17/53	1.00	1.00	23/5	1.00	1.00
T2	14/56	0.6 (0.3-1.4)	0.6 (0.3-1.5)	17/12	0.4 (0.1-1.3)	0.3 (0.1-1.4)

T3	29/41	1.6 (0.7-3.4)	1.4 (0.6-3.2)	24/4	1.5 (0.3-6.3)	1.2 (0.2-5.6)
<i>p</i> -value		0.201	0.375		0.600	0.922
<hr/>						
Total PCBs						
T1	17/53	1.00	1.00	23/5	1.00	1.00
T2	13/57	0.6 (0.2-1.3)	0.7 (0.3-1.6)	17/11	0.4 (0.1-1.6)	0.5 (0.1-1.8)
T3	30/40	1.6 (0.7-3.6)	1.5 (0.6-3.5)	24/5	1.2 (0.3-4.9)	1.1 (0.3-4.9)
<i>p</i> -value		0.162	0.273		0.721	0.836

PCBs, polychlorinated biphenyls.

* Control subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, and use of HRT.

Table 8-1. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by menopause status using control 1

	premenopause (N=267)			postmenopause (N=125)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 60/207	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 64/61	OR (95% CI)	OR (95% CI)
β -HCH (ng/g lipid)						
T1	23/66	1.00	1.00		1.00	1.00
T2	14/75	0.5 (0.2-1.1)	0.4 (0.2-0.9)	22/20	1.1 (0.4-2.8)	0.9 (0.3-2.6)
T3	23/66	0.9 (0.5-1.8)	0.7 (0.3-1.5)	19/22	2.9 (1.01-8.1)	3.2 (1.1-9.8)
<i>p</i> -value		0.791	0.427	23/19	0.049	0.039
p,p'-DDE (ng/g lipid)						
T1	24/65	1.00	1.00	25/17		
T2	18/71	0.6 (0.3-1.3)	0.6 (0.3-1.3)	17/24	0.6 (0.2-1.5)	0.7 (0.2-1.9)
T3	18/71	0.5 (0.3-1.2)	0.5 (0.2-1.1)	22/20	1.2 (0.4-3.1)	1.9 (0.7-5.6)
<i>p</i> -value		0.108	0.065		0.713	0.217
cis-heptachlor epoxide (ng/g lipid)						
T1	13/76	1.00	1.00	25/17		
T2	24/65	2.2 (1.03-4.6)	2.1 (0.9-4.7)	21/20	0.8 (0.3-2.0)	0.97 (0.3-2.8)
T3	23/66	1.9 (0.9-4.1)	1.9 (0.8-4.5)	18/24	0.8 (0.3-2.1)	1.1 (0.4-3.3)
<i>p</i> -value		0.120	0.143		0.657	0.794
trans-nonachlordane (ng/g lipid)						
T1	14/75	1.00	1.00	25/17	1.00	1.00

T2	30/59	2.5 (1.2-5.2)	2.4 (1.1-5.2)	19/22	0.8 (0.3-2.2)	0.99 (0.4-2.7)
T3	16/73	1.02 (0.4-2.4)	0.9 (0.4-2.1)	20/22	1.1 (0.4-2.8)	1.3 (0.5-3.7)
<i>p</i> -value		0.953	0.704		0.854	0.621
p,p'-DDD (ng/g lipid)						
T1	17/72	1.00	1.00	19/23	1.00	1.00
T2	26/63	1.7 (0.8-3.4)	1.3 (0.6-2.8)	28/13	3.0 (1.2-8.0)	3.2 (1.1-8.9)
T3	17/72	0.9 (0.4-2.0)	0.7 (0.3-1.6)	17/25	0.97 (0.4-2.5)	1.1 (0.4-3.0)
<i>p</i> -value		0.826	0.396		0.926	0.955
p,p'-DDT (ng/g lipid)						
T1	26/63	1.00	1.00	28/14	1.00	1.00
T2	22/67	0.7 (0.3-1.4)	0.7 (0.4-1.5)	18/23	0.5 (0.2-1.4)	0.5 (0.2-1.5)
T3	12/77	0.3 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.7)	18/24	0.5 (0.2-1.2)	0.6 (0.2-1.8)
<i>p</i> -value		0.003	0.005		0.128	0.411

β-HCH, β-hexachlorocyclohexane; p,p'-DDE, p,p'-dichlorophenyldichloroethylene; p,p'-DDD, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethane; p,p'-DDT, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane.

* Control subjects don't have only breast cancer.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, and use of HRT.

Table 8-2. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by menopause status using control 2

	premenopause (N=210)			postmenopause (N=85)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 60/150	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 64/21	OR (95% CI)	OR (95% CI)
β -HCH (ng/g lipid)						
T1	21/49	1.00	1.00		1.00	1.00
T2	13/57	0.5 (0.2-1.1)	0.3 (0.1-0.8)	21/7	0.9 (0.3-3.1)	0.9 (0.2-3.6)
T3	26/44	1.2 (0.6-2.6)	1.0 (0.5-2.3)	20/9	3.1 (0.7-13.1)	4.9 (0.9-26.5)
<i>p</i> -value		0.518	0.870	23/5	0.206	0.088
p,p'-DDE (ng/g lipid)						
T1	20/50	1.00	1.00	22/6		
T2	17/53	0.7 (0.3-1.6)	0.7 (0.3-1.6)	20/9	0.8 (0.2-2.8)	0.9 (0.2-3.7)
T3	23/47	0.8 (0.4-1.8)	0.7 (0.3-1.6)	22/6	1.7 (0.4-6.7)	5.4 (0.9-33.4)
<i>p</i> -value		0.624	0.402		0.666	0.138
cis-heptachlor epoxide (ng/g lipid)						
T1	12/58	1.00	1.00	23/5		
T2	24/46	2.6 (1.2-5.9)	2.5 (1.1-6.1)	21/8	0.7 (0.2-2.4)	0.7 (0.2-3.1)
T3	24/46	2.1 (0.9-4.7)	2.1 (0.8-5.2)	20/8	0.8 (0.2-3.0)	1.1 (0.2-4.9)
<i>p</i> -value		0.091	0.122		0.521	0.933
trans-nonachlordane (ng/g lipid)						
T1	12/58	1.00	1.00	23/6	1.00	1.00

T2	27/43	2.5 (1.1-5.5)	2.4 (1.004-5.5)	20/8	0.9 (0.2-3.2)	1.1 (0.3-4.4)
T3	21/49	1.5 (0.6-3.4)	1.4 (0.6-3.4)	21/7	1.2 (0.3-4.6)	1.8 (0.4-8.3)
<i>p</i> -value		0.490	0.576		0.951	0.578
p,p'-DDD (ng/g lipid)						
T1	14/56	1.00	1.00	19/9		
T2	29/41	2.4 (1.1-5.2)	2.0 (0.9-4.6)	24/5	2.9 (0.8-10.8)	2.9 (0.7-11.5)
T3	17/53	1.0 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.9)	21/7	1.5 (0.4-5.0)	2.1 (0.5-8.9)
<i>p</i> -value		0.879	0.503		0.838	0.450
p,p'-DDT (ng/g lipid)						
T1	23/46	1.00	1.00	23/5		
T2	24/47	0.9 (0.4-1.8)	1.0 (0.4-2.1)	20/9	0.7 (0.2-2.5)	0.8 (0.2-3.2)
T3	13/57	0.3 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.7)	21/7	0.8 (0.2-3.1)	1.4 (0.3-6.5)
<i>p</i> -value		0.003	0.005		0.570	0.857

β-HCH, β-hexachlorocyclohexane; p,p'-DDE, p,p'-dichlorophenyldichloroethylene; p,p'-DDD, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethane; p,p'-DDT, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane.

* Control subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, and use of HRT.

6. 체질량지수에 따른 POPs와 유방암의 관련성 분석

Table 9-1에서는 control 1을 대조군으로 하여 체질량지수의 median을 기준으로 높고 낮음에 따라 PCBs와 유방암의 관련성을 분석하였다. BMI가 낮은 군과 높은 군 모두 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부, 폐경여부를 보정하였을 때, PCB 52, PCB 101, sum of group 1 PCBs가 tertile 1에 비해 tertile 3에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였으며, tertile 증가에 대한 유방암의 trend estimation 값이 유의하였다. Sum of group 2 PCBs는 BMI가 낮은 군에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였다.

Control 2를 대조군으로 한 분석에서는 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부, 폐경여부를 보정하였을 때, 낮은 BMI 군에서는 PCB 101, sum of group 1 PCBs가, 높은 BMI 군에서는 PCB 52, PCB 101, sum of group 1 PCBs가 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, trend estimation 값이 모두 유의하였다 (Table 9-2).

Table 10-1에서는 대조군으로 control 1을 이용하여 BMI에 따른 OCPs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부, 폐경여부를 보정하였을 때, 낮은 BMI 군에서는 p,p-DDT가 tertile 3에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였다. 한편, 높은 BMI 군에서는 cis-heptachlor epoxide, p,p-DDD가 tertile 2에서 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였으며, p,p-DDT는 tertile 3에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였다 (OR 0.4; 95% CI, 0.2-0.97).

Control 2를 대조군으로 분석한 결과, 연령, BMI, 공복혈당, 유방암 가족력, 초경연령, 호르몬 약 복용여부, 폐경여부를 보정하였을 때, 낮은 BMI 군에서는 p,p-DDT가 tertile 3에서 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, 높은 BMI

군에서는 cis-heptachlor epoxide, p,p-DDD가 tertile 2에서 유의한 양의 관련성을 보였다 (Table 10-2).



Table 9-1. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer by body mass index using control 1

	Low BMI (<Median, N=196)			High BMI (\geq Median, N=196)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 53/143	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 71/125	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Group 1 (ng/g lipid)						
PCB 52						
T1	26/39	1.00	1.00	39/26	1.00	1.00
T2	18/48	0.6 (0.3-1.2)	0.6 (0.3-1.5)	16/50	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.4)
T3	9/56	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.8)	16/49	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.5)
<i>p</i> -value		0.001	0.020		<0.001	0.0002
PCB 101						
T1	34/32	1.00	1.00	39/27	1.00	1.00
T2	15/50	0.3 (0.1-0.6)	0.4 (0.2-0.98)	22/43	0.3 (0.2-0.7)	0.3 (0.1-0.7)
T3	4/61	0.1 (0.02-0.2)	0.1 (0.01-0.2)	10/55	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.3)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
Sum of group 1 PCBs						
T1	31/33	1.00	1.00	43/22	1.00	1.00
T2	16/51	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-1.0)	14/52	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.3)
T3	6/59	0.1 (0.04-0.3)	0.1 (0.04-0.3)	14/51	0.1 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.4)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001

Group 2 (ng/g lipid)						
PCB 105						
T1	21/45	1.00	1.00	30/37	1.00	1.00
T2	17/47	0.7 (0.3-1.4)	0.8 (0.3-1.8)	22/42	0.6 (0.3-1.3)	0.7 (0.3-1.6)
T3	15/51	0.4 (0.2-0.97)	0.5 (0.2-1.4)	19/46	0.5 (0.2-0.99)	0.5 (0.2-1.2)
<i>p</i> -value		0.041	0.195		0.044	0.106
PCB 118						
T1	19/46	1.00	1.00	24/41	1.00	1.00
T2	20/46	0.8 (0.4-1.8)	0.8 (0.3-2.0)	26/39	1.1 (0.5-2.2)	0.9 (0.4-2.0)
T3	14/51	0.4 (0.2-0.96)	0.4 (0.2-1.2)	21/45	0.7 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)
<i>p</i> -value		0.041	0.109		0.411	0.551
PCB 156						
T1	20/45	1.00	1.00	24/42	1.00	1.00
T2	17/49	0.7 (0.3-1.5)	0.8 (0.3-2.0)	26/39	1.1 (0.5-2.3)	1.2 (0.5-2.8)
T3	16/49	0.5 (0.2-1.1)	0.7 (0.2-1.7)	21/44	0.8 (0.4-1.7)	0.8 (0.3-1.9)
<i>p</i> -value		0.092	0.396		0.530	0.578
PCB 167						
T1	19/46	1.00	1.00	24/42	1.00	1.00
T2	18/48	0.8 (0.3-1.7)	1.1 (0.4-2.7)	25/39	1.1 (0.5-2.3)	0.9 (0.4-2.0)
T3	16/49	0.5 (0.2-1.3)	0.8 (0.3-2.2)	22/44	0.8 (0.4-1.8)	0.9 (0.4-2.1)
<i>p</i> -value		0.153	0.665		0.606	0.797

PCB 138						
T1	22/43	1.00	1.00	30/35	1.00	1.00
T2	17/49	0.5 (0.2-1.2)	0.7 (0.3-1.7)	23/43	0.6 (0.3-1.2)	0.6 (0.3-1.3)
T3	14/51	0.4 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.4)	18/47	0.4 (0.2-0.8)	0.5 (0.2-1.1)
<i>p</i> -value		0.025	0.180		0.014	0.079
Sum of group 2 PCBs						
T1	21/43	1.00	1.00	29/36	1.00	1.00
T2	20/47	0.6 (0.3-1.4)	0.7 (0.3-1.6)	23/43	0.6 (0.3-1.2)	0.6 (0.3-1.4)
T3	12/53	0.3 (0.1-0.7)	0.3 (0.1-0.96)	19/46	0.4 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.2)
<i>p</i> -value		0.005	0.043		0.035	0.105
Group 3 (ng/g lipid)						
PCB 153						
T1	16/49	1.00	1.00	23/42	1.00	1.00
T2	10/56	0.5 (0.2-1.2)	0.6 (0.2-1.6)	20/45	0.8 (0.4-1.7)	0.97 (0.4-2.2)
T3	27/38	1.7 (0.8-3.7)	2.1 (0.8-5.3)	28/38	1.3 (0.6-2.8)	1.5 (0.7-3.3)
<i>p</i> -value		0.149	0.119		0.429	0.324
PCB 180						
T1	14/51	1.00	1.00	22/44	1.00	1.00
T2	14/52	0.9 (0.4-2.0)	1.1 (0.4-2.8)	20/45	0.9 (0.4-1.9)	0.9 (0.4-2.1)
T3	25/40	1.8 (0.8-4.0)	2.0 (0.8-5.1)	29/36	1.6 (0.8-3.4)	1.6 (0.7-3.7)
<i>p</i> -value		0.156	0.157		0.188	0.250

Sum of group 3 PCBs						
T1	14/51	1.00	1.00	23/41	1.00	1.00
T2	13/53	0.8 (0.3-1.9)	0.9 (0.4-2.4)	19/48	0.7 (0.3-1.5)	0.8 (0.4-1.9)
T3	26/39	1.9 (0.8-4.3)	2.2 (0.8-5.5)	29/36	1.4 (0.7-3.0)	1.5 (0.6-3.3)
<i>p</i> -value		0.094	0.108		0.322	0.583
Total PCBs						
T1	16/49	1.00	1.00	25/40	1.00	1.00
T2	11/55	0.6 (0.2-1.3)	0.8 (0.3-2.0)	17/49	0.5 (0.2-1.2)	0.7 (0.3-1.5)
T3	26/39	1.6 (0.7-3.5)	1.9 (0.7-4.9)	29/36	1.2 (0.6-2.6)	1.4 (0.6-3.1)
<i>p</i> -value		0.232	0.184		0.501	0.332

DL-PCBs, dioxin-like polychlorinated biphenyls.

* Control subjects don't have only breast cancer.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

Table 9-2. Association between polychlorinated biphenyls and breast cancer by body mass index using control 2

	Low BMI (<Median, N=147)			High BMI (≥Median, N=148)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 49/98	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 75/73	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Group 1 (ng/g lipid)						
PCB 52						
T1	22/27	1.00	1.00	36/14	1.00	1.00
T2	18/31	0.8 (0.3-2.0)	0.8 (0.3-2.4)	22/27	0.3 (0.1-0.8)	0.3 (0.1-0.6)
T3	9/40	0.4 (0.1-0.95)	0.5 (0.2-1.4)	17/32	0.2 (0.1-0.6)	0.2 (0.1-0.6)
<i>p</i> -value		0.041	0.178		0.001	0.002
PCB 101						
T1	31/17	1.00	1.00	38/11	1.00	1.00
T2	12/37	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.7)	24/25	0.3 (0.1-0.8)	0.2 (0.1-0.6)
T3	6/44	0.1 (0.02-0.2)	0.1 (0.02-0.2)	13/37	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.04-0.4)
<i>p</i> -value		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
Sum of group 1 PCBs						
T1	26/22	1.00	1.00	34/14	1.00	1.00
T2	16/35	0.4 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.5)	25/25	0.5 (0.2-1.1)	0.4 (0.1-0.9)
T3	7/41	0.2 (0.1-0.5)	0.1 (0.04-0.5)	16/34	0.2 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.6)
<i>p</i> -value		0.001	0.003		0.001	0.004
Group 2 (ng/g lipid)						

PCB 105						
T1	21/41	1.00	1.00	28/21	1.00	1.00
T2	10/26	0.6 (0.2–1.6)	0.6 (0.2–1.8)	22/28	0.5 (0.2–1.1)	0.4 (0.2–1.1)
T3	18/31	0.7 (0.3–1.7)	1.2 (0.4–3.3)	25/24	0.5 (0.2–1.2)	0.5 (0.2–1.4)
<i>p</i> -value		0.392	0.821		0.121	0.216
PCB 118						
T1	17/32	1.00	1.00	22/27		
T2	12/37	0.5 (0.2–1.3)	0.6 (0.2–1.7)	28/22	1.1 (0.5–2.6)	0.9 (0.3–2.2)
T3	20/29	0.6 (0.2–1.7)	0.7 (0.2–2.2)	25/24	0.7 (0.3–1.7)	0.9 (0.3–2.4)
<i>p</i> -value		0.351	0.608		0.413	0.753
PCB 156						
T1	14/36	1.00	1.00	23/26		
T2	17/31	1.0 (0.4–2.7)	1.4 (0.5–4.4)	23/26	0.8 (0.3–1.8)	0.8 (0.3–2.1)
T3	18/31	0.8 (0.3–2.1)	1.6 (0.5–5.2)	29/21	0.995 (0.4–2.4)	1.1 (0.4–3.0)
<i>p</i> -value		0.665	0.437		0.995	0.828
PCB 167						
T1	18/31	1.00	1.00	21/28	1.00	1.00
T2	14/36	0.6 (0.2–1.5)	0.9 (0.3–2.7)	26/23	1.1 (0.5–2.6)	0.98 (0.4–2.6)
T3	17/31	0.5 (0.2–1.4)	0.9 (0.3–2.6)	28/22	1.2 (0.5–2.8)	1.5 (0.6–3.9)
<i>p</i> -value		0.206	0.7862		0.704	0.391
PCB 138						
T1	19/30	1.00	1.00	26/23	1.00	1.00

T2	16/33	0.6 (0.2-1.4)	0.7 (0.3-2.1)	24/26	0.7 (0.3-1.5)	0.7 (0.3-1.9)
T3	14/35	0.4 (0.1-0.995)	0.5 (0.2-1.5)	25/24	0.6 (0.2-1.4)	0.8 (0.3-2.0)
<i>p</i> -value		0.048	0.198		0.228	0.604
<hr/>						
Sum of group 2 PCBs						
T1	18/33	1.00	1.00	26/22	1.00	1.00
T2	14/34	0.5 (0.2-1.3)	0.6 (0.2-1.9)	23/29	0.5 (0.2-1.1)	0.5 (0.2-1.2)
T3	17/31	0.5 (0.2-1.4)	0.8 (0.3-2.3)	26/22	0.6 (0.2-1.4)	0.7 (0.2-1.9)
<i>p</i> -value		0.203	0.645		0.222	0.490
<hr/>						
Group 3 (ng/g lipid)						
PCB 153						
T1	12/37	1.00	1.00	22/27	1.00	1.00
T2	12/37	0.7 (0.3-1.9)	0.6 (0.2-2.1)	21/29	0.6 (0.3-1.5)	0.8 (0.3-2.0)
T3	25/24	1.9 (0.8-5.0)	2.1 (0.7-6.6)	32/17	1.7 (0.7-3.9)	2.2 (0.8-5.8)
<i>p</i> -value		0.145	0.153		0.207	0.094
<hr/>						
PCB 180						
T1	13/36	1.00	1.00	21/28	1.00	1.00
T2	13/36	0.7 (0.3-1.9)	0.8 (0.3-2.5)	25/25	0.9 (0.4-2.1)	0.96 (0.4-2.6)
T3	23/26	1.4 (0.5-3.6)	1.5 (0.5-4.5)	29/20	1.3 (0.6-3.2)	1.4 (0.5-3.7)
<i>p</i> -value		0.468	0.469		0.480	0.524
<hr/>						
Sum of group 3 PCBs						
T1	13/36	1.00	1.00	22/27	1.00	1.00
T2	12/38	0.6 (0.2-1.7)	0.6 (0.2-2.0)	22/28	0.7 (0.3-1.6)	0.9 (0.3-2.3)

T3	24/24	1.5 (0.6-4.0)	1.6 (0.5-5.0)	31/18	1.5 (0.6-3.5)	1.8 (0.7-4.7)
<i>p</i> -value		0.333	0.346		0.339	0.217
<hr/>						
Total PCBs						
T1	13/36	1.00	1.00	25/24	1.00	1.00
T2	11/37	0.6 (0.2-1.6)	0.6 (0.2-2.0)	18/32	0.4 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.3)
T3	25/25	1.5 (0.6-3.9)	1.5 (0.5-4.7)	32/17	1.2 (0.5-3.0)	1.4 (0.5-3.8)
<i>p</i> -value		0.342	0.393		0.539	0.422

DL-PCBs, dioxin-like polychlorinated biphenyls.

* Control subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

Table 10-1. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by body mass index using control 1

	Low BMI (<Median, N=196)			High BMI (\geq Median, N=196)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 53/143	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 71/125	OR (95% CI)	OR (95% CI)
β -HCH (ng/g lipid)						
T1	15/50	1.00	1.00		1.00	1.00
T2	18/48	1.2 (0.5-2.6)	1.0 (0.4-2.5)	22/43	0.9 (0.4-1.8)	0.7 (0.3-1.6)
T3	20/45	1.2 (0.5-2.7)	0.98 (0.4-2.5)	20/46	1.7 (0.8-3.6)	1.5 (0.6-3.4)
<i>p</i> -value		0.640	0.970	29/36	0.205	0.363
<i>p,p'</i> -DDE (ng/g lipid)						
T1	19/46	1.00	1.00	27/38	1.00	1.00
T2	18/48	0.8 (0.4-1.7)	0.9 (0.4-2.3)	19/47	0.6 (0.3-1.2)	0.7 (0.3-1.6)
T3	16/49	0.6 (0.2-1.3)	0.5 (0.2-1.3)	25/40	0.8 (0.4-1.8)	1.2 (0.5-2.8)
<i>p</i> -value		0.188	0.143		0.594	0.685
cis-heptachlor epoxide (ng/g lipid)						
T1	14/51	1.00	1.00	19/46	1.00	1.00
T2	21/45	1.9 (0.8-4.1)	1.5 (0.6-3.8)	32/34	2.2 (1.1-4.6)	2.4 (1.1-5.4)
T3	18/47	1.1 (0.5-2.6)	1.2 (0.5-3.1)	20/45	1.0 (0.5-2.2)	1.0 (0.4-2.4)
<i>p</i> -value		0.799	0.716		0.918	0.988
trans-nonachlor (ng/g lipid)						

T1	12/53	1.00	1.00	24/41	1.00	1.00
T2	23/43	2.0 (0.9-4.6)	2.3 (0.9-5.8)	25/41	1.0 (0.5-2.1)	1.1 (0.5-2.4)
T3	18/47	1.1 (0.4-2.8)	1.2 (0.4-3.4)	22/43	0.8 (0.4-1.8)	0.8 (0.4-2.0)
<i>p</i> -value		0.875	0.703		0.592	0.666
p,p'-DDD (ng/g lipid)						
T1	17/48	1.00	1.00	19/46	1.00	1.00
T2	21/45	1.1 (0.5-2.4)	0.9 (0.4-2.2)	33/33	2.4 (1.2-5.0)	2.3 (1.1-5.0)
T3	15/50	0.6 (0.3-1.5)	0.4 (0.1-1.0)	19/46	0.99 (0.5-2.1)	0.9 (0.4-2.1)
<i>p</i> -value		0.309	0.063		0.966	0.818
p,p'-DDT (ng/g lipid)						
T1	22/44	1.00	1.00	32/33	1.00	1.00
T2	19/46	0.6 (0.3-1.3)	0.8 (0.3-1.8)	21/45	0.5 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.0)
T3	12/53	0.3 (0.1-0.7)	0.3 (0.1-0.9)	18/47	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.97)
<i>p</i> -value		0.006	0.026		0.007	0.040

β-HCH, β-hexachlorocyclohexane; p,p'-DDE, p,p'-dichlorophenyldichloroethylene; p,p'-DDD, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethane; p,p'-DDT, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane.

* Control subjects don't have only breast cancer.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

Table 10-2. Association between organochlorine pesticides and breast cancer by body mass index using control 2

	Low BMI (<Median, N=147)			High BMI (≥Median, N=148)		
	Model 1		Model 2	Model 1		Model 2
	Case/Control* 49/98	OR (95% CI)	OR (95% CI)	Case/Control* 75/73	OR (95% CI)	OR (95% CI)
β-HCH (ng/g lipid)						
T1	13/36	1.00	1.00		1.00	1.00
T2	16/33	1.2 (0.5-3.1)	1.0 (0.4-3.1)	19/30	1.1 (0.5-2.6)	0.8 (0.3-2.0)
T3	20/29	1.6 (0.6-4.0)	1.4 (0.5-4.2)	23/27	2.4 (0.97-5.9)	2.0 (0.7-5.4)
p-value		0.365	0.585	33/16	0.056	0.195
p,p'-DDE (ng/g lipid)						
T1	17/32	1.00	1.00	22/27	1.00	1.00
T2	12/37	0.5 (0.2-1.3)	0.3 (0.1-1.0)	24/26	0.9 (0.4-2.0)	0.997 (0.4-2.6)
T3	20/29	0.8 (0.3-2.0)	0.7 (0.3-2.1)	29/20	1.1 (0.5-2.8)	1.8 (0.6-4.9)
p-value		0.640	0.526		0.771	0.267
cis-heptachlor epoxide (ng/g lipid)						
T1	12/37	1.00	1.00	19/30	1.00	1.00
T2	18/31	2.5 (0.9-6.5)	2.1 (0.7-6.3)	30/20	2.2 (0.95-4.9)	3.5 (1.4-9.3)
T3	19/30	1.6 (0.6-4.1)	1.2 (0.4-3.6)	26/23	1.3 (0.6-3.1)	1.7 (0.7-4.7)
p-value		0.368	0.828		0.519	0.279
trans-nonachlor (ng/g lipid)						
T1	11/38	1.00	1.00	22/27	1.00	1.00

T2	18/31	1.1 (0.4-2.8)	1.1 (0.4-3.2)	26/24	1.0 (0.4-2.3)	1.2 (0.5-2.9)
T3	20/29	1.1 (0.4-2.9)	0.99 (0.3-3.1)	27/22	0.9 (0.4-2.3)	1.0 (0.4-2.8)
<i>p</i> -value		0.895	0.988		0.882	0.953
p,p'-DDD (ng/g lipid)						
T1	14/34	1.00	1.00	19/30	1.00	1.00
T2	19/31	0.96 (0.4-2.5)	0.6 (0.2-1.7)	33/17	2.6 (1.1-6.0)	2.5 (1.0-6.5)
T3	16/33	0.6 (0.2-1.7)	0.3 (0.1-1.1)	23/26	1.2 (0.5-2.8)	1.2 (0.5-3.1)
<i>p</i> -value		0.315	0.068		0.690	0.627
p,p'-DDT (ng/g lipid)						
T1	19/30	1.00	1.00	26/23	1.00	1.00
T2	16/33	0.4 (0.2-1.2)	0.5 (0.2-1.5)	25/25	0.7 (0.3-1.6)	0.9 (0.4-2.3)
T3	14/35	0.2 (0.1-0.6)	0.1 (0.03-0.5)	25/24	0.6 (0.3-1.4)	0.8 (0.3-2.2)
<i>p</i> -value		0.005	0.004		0.226	0.676

β-HCH, β-hexachlorocyclohexane; p,p'-DDE, p,p'-dichlorophenyldichloroethylene; p,p'-DDD, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethane; p,p'-DDT, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane.

* Control subjects don't have breast cancer or colorectal cancer or cardio-cerebrovascular disease.

Model 1: Adjusted for age.

Model 2: Adjusted for age, body mass index, fasting blood sugar, family history of breast cancer, menarcheal age, use of HRT, and menopause status.

IV. 고찰

본 연구에서는 KCPS-II 대상자에서 혈청 POPs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 그 결과, Wolff et al (1997)의 기준에 의한 group 1 PCBs (PCB 52, PCB 101, sum of group 1), group 2 PCBs (PCB 105, PCB 138, sum of group 2 PCBs), 그리고 p,p-DDT는 기준집단에 비해 높은 tertile에서 유방암과 음의 관련성을 보였다. 한편, group 3 PCBs (PCB 153)와 trans-nonachlordane은 유방암과 양의 관련성을 보였다. 본 연구에서는 폐경 전 여성에서 group 1 PCBs (PCB 52, PCB 101), β -HCH, p,p-DDT가 유방암과 유의한 음의 관련성을, cis-heptachlor epoxide, trans-nonachlordane은 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였다. 폐경 후 여성에서는 group 1 PCBs (PCB 52, PCB 101)와 group 2 PCBs (PCB 105, PCB 118, PCB 138)가 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, control 1을 대조군으로 하였을 때, β -HCH와 p,p-DDD가 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였다. Moysich et al. (1998)이 보고한 연구에서는 폐경 후 여성에서 PCBs 노출이 유방암과 양의 관련성을 보여 본 연구의 결과와 차이가 있었다 (Moysich et al., 1998). BMI가 낮은 군에서는 group 1 PCBs (PCB 52, PCB 101), p,p-DDT가 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, BMI가 높은 군에서는 group 1 PCBs (PCB 52, PCB 101), p,p-DDT가 유방암과 음의 관련성을, cis-heptachlor epoxide, p,p-DDD가 유방암과 유의한 양의 관련성을 보였다. 그러나, Ibarluzea et al., (2003)에서는 BMI에 따른 POPs 농도와 유방암의 유의한 관련성이 관찰되지 않았다.

본 연구에서 관찰된 PCBs와 유방암의 유의한 음의 관련성은 몇몇 선행연구의 결과와 유사하였다 (Krieger et al., 1994; Itoh et al., 2009; Ward et al. 2000). 동슬로바키아에서 수행된 선행연구에서도 PCB congener group 1이 유방암과 유의한 음의

관련성을 보여 본 연구의 결과와 유사하였다 (Pavuk et al., 2003). 일본 여성을 대상으로 수행된 연구에서는 total PCBs가 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, PCB congener에 대한 분석 결과는 제시되지 않았다 (Itoh et al., 2009). 그러나, 본 연구에서는 일부 PCB congener가 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였고, total PCBs는 가장 높은 tertile 농도에서 유방암 위험을 높였으나 유의하지 않았다는 점에서 차이가 있다. 최근 보고된 메타분석에서는 본 연구의 결과와 마찬가지로 group 3 PCBs가 유방암 위험을 유의하게 높였다 (Zhang et al., 2015). 그러나 group 1 PCBs와 group 2 PCBs가 유방암과 양의 관련성을 보여 본 연구의 결과와 차이가 있었다.

PCB 52, PCB 101이 속한 group 1 PCBs는 potentially estrogenic한 특성을 지니고 있지만, PCB 52, PCB 101은 다른 POPs에 비해 상대적으로 축적성이 낮은 물질이다. PCB 52, PCB 101과 유방암의 음의 관련성은 다음과 같은 가설로 설명될 수 있다. 첫째, 축적성이 낮은 PCB congener들은 PCB 흡수 시점의 노출량을 제대로 반영하지 않을 수 있으며, 유방암 진단 후 식습관 변화로 인해 환자군의 PCB 노출 및 섭취가 일시적으로 변화했기 때문일 수 있다 (Pavuk et al., 2003). 둘째, PCBs 노출의 원인이 되는 생선 섭취가 원인일 가능성이 있다. 일부 연구에서는 높은 생선 섭취가 n-3 PUFAs에 의해 유방암을 보호하는 효과를 보였음을 보고하였다 (Deckere, 1999; Ward et al., 2000). 셋째, PCB 52와 PCB 101은 빨리 분해되는 특성으로 인해 혈중 농도가 낮게 측정된다 (Wolff et al., 1997; Ward et al., 2000). 이와 같이 낮은 혈중 PCB 농도와 아시아 여성의 낮은 성 호르몬 수치로 인해 유방암과 음의 관련성을 보일 수 있다 (Itoh et al., 2009).

Group 2에 속하는 PCB 138은 potentially antiestrogenic한 특성을 지니며, 유방암과 유의한 음의 관련성을 보였다 (Wolff et al., 1997). POPs는 호르몬 유사체로 작용하여 내분비계 교란을 일으킨다고 알려져 있으며, estrogenic한 특성을 지닌 POPs는 estrogen receptor와 결합하여 유전자 발현을 자극시키는 호르몬의 영향으로 세포 성장과 증식을 야기하며 발암물질로 작용할 수 있다 (Starek, 2003). 그러

나, antiestrogenic한 특성을 지닌 일부 organochlorine은 유방암과 protective effect를 보일 수 있다 (Ward et al., 2000). 이는 antiestrogenic POPs가 estrogen receptor와 결합하는 것을 경쟁적으로 저해하거나, estrogen 대신 estrogen receptor와 결합함으로써 유전자 활성화에 필요한 coactivator 결합 불가로 유방 세포의 증식을 억제할 수 있다.

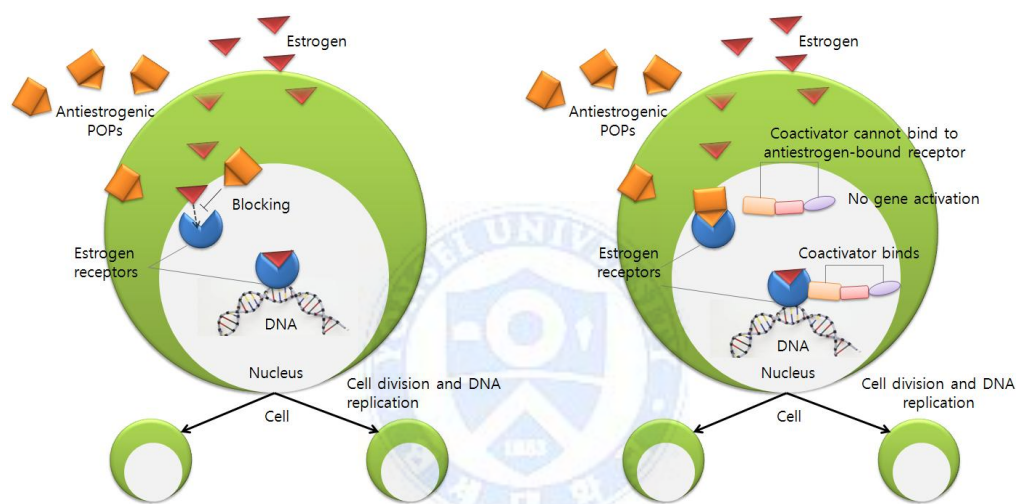


Figure 5. Mechanism of inverse association between antiestrogenic persistent organic pollutants and breast cancer (modified from River Pharmacy, 2006–2015 and National Cancer Institute).

Group 3 PCBs는 estradiol을 더 독성이 강한 16- α -hydroxy estradiol과 발암 물질로 대사시키는데 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다 (Soontornchat et al., 1994; Zhang et al., 2015). 본 연구에서는 group 3에 속하는 PCB 153이 유방암과 양의 관련성을 보였다. Group 3에 속하는 PCB congener들은 구조적 특성으로 인해 체내에서 잘 대사되지 않고 축적되어 질병과 보다 강한 관련이 있다 (Recio-Vega et al., 2010). 또한, CYP1A와 CYP1B1 효소 유도로 인해 estrogen

대사를 증가시켜 4-hydroxy-estradiol과 같은 mutagenic catechol estrogen을 생성하거나 환경 발암물질의 활성을 증가시킬 수 있다 (Zhang et al., 2015; Recio-Vega et al., 2010).

본 연구에서 관찰된 일부 OCPs와 유방암의 유의한 음의 관련성은 덴마크에서 409쌍의 환자와 대조군 여성을 대상으로 수행한 nested case-control 연구에서도 관찰되었다 (Raaschou-Nielsen et al., 2005). p,p-DDT는 o,p-DDT와 달리 약한 anti-estrogenic 활성으로 인해 유방암에 protective effect를 보일 수 있고, 다른 메커니즘, 또는 다이옥신과 같이 측정되지 않은 관련물질이 원인일 수 있다 (Raaschou-Nielsen et al., 2005). 또한 유기염소계물질이 cytochrome P450과 같은 효소를 유도하여 대사를 활성화 시키고 해로운 물질의 농도를 감소시키기 때문에 유방암 위험을 줄일 수도 있다 (Raaschou-Nielsen et al., 2005). 본 연구에서는 유방암이 있는 여성에서 p,p-DDT 농도가 정상인에 비해 더 낮은 것으로 관찰되었다. 이는 개인적인 물질 대사능력이 유전적으로 높기 때문일 수 있고, p,p-DDT가 대사되어 p,p-DDT보다 estrogenic한 특성을 가진 해로운 p,p-DDT 대사체들의 농도가 증가하였기 때문일 수 있다 (Hansen, 1998; Glustrom et al., 2002; Raaschou-Nielsen et al., 2005).

Organochlorine이 유방암의 발달에 영향을 줄 수 있다는 메커니즘은 분명하지는 않으나, CYP 효소를 유도하여 estrogen의 대사의 hydroxylation pathway를 방해하는 기전으로 발암을 야기할 수 있고 (Davis et al., 1997; Starek, 2003), 성호르몬을 모방하여 성호르몬의 작용을 방해할 수도 있다 (Demers et al., 2000). 본 연구에서 관찰된 trans-nonachlordane과 유방암의 양의 관련성은 두 편의 선행연구에서 보고되었고, 세 편의 선행연구에서는 trans-nonachlordane과 유방암의 음의 관련성이 관찰되었으나, 모두 통계적으로 유의하지는 않았다 (Demers et al., 2000; Xu et al., 2010).

본 연구는 한국인 일반인구 집단을 대상으로 혈청 중 PCB 32종과 OCP 19

종을 측정하여 대표적으로 검출되는 POPs와 유방암 위험의 관련성을 분석하였다. 그러나, 본 연구에는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 유방암과 관련이 있으나, 측정되지 않은 POPs가 있을 수 있다. 둘째, 암 및 심뇌혈관질환이 없는 여성을 대조군으로 한 분석에 collider stratification bias가 있을 수 있다 (Cole et al., 2010). 셋째, 일부 선행연구에서는 estrogen receptor subtype, tumor size, 출산력, 출산연령, 출산 자녀의 수, 생선섭취, 흡연, 음주 등 다양한 변수를 잠재적 혼란변수로 보정하였으나, 본 연구에서는 해당 변수들의 정보 부족으로 인해 보정변수에 포함되지 않았다. 그러나, 흡연여부와 음주여부를 보정하여 분석하였을 때, 본 연구의 결과와 차이를 보이지 않았다. 마지막으로 환자-대조군 연구로 POPs와 유방암 관련성의 인과관계를 설명하는데 제한이 있다. 따라서, 향후 출산력, 모유수유 등 다른 호르몬적 특성을 고려하여 POPs와 유방암의 관련성을 확인할 수 있는 대규모 코호트 연구가 필요하며, 실험연구를 통해 POPs와 유방암의 메커니즘을 밝혀 낼 필요가 있다.

V. 결론

본 연구에서는 한국인 여성을 대상으로 혈청 POPs와 유방암의 관련성을 분석하였다. 본 연구의 결과는 POPs의 호르몬적 특성에 따라 유방암 위험과의 관련성이 차이가 있으며, 한국 여성 중 PCB 52, PCB 101, PCB 105, PCB 138, p,p-DDT가 유방암과 음의 관련성이 있고, PCB 153과 trans-nonachlordane이 유방암 위험을 높일 수 있음을 제안한다. 또한, 추후 대규모 코호트 연구와 실험연구를 통해 POPs와 유방암의 관련성을 확인할 필요가 있을 것으로 사료된다.



참고 문헌

- Arrebola JP, Belhassen H, Artacho-Cordón F, Ghali R, Ghorbel H, Boussen H, Perez-Carrascosa FM, Expósito J, Hedhili A, Olea N. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: a case-control study in Tunisia. *Sci Total Environ.* 2015;520:106-13.
- Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(1):55-63.
- Barr JR, Maggio VL, Barr DB, Turner WE, Sjödin A, Sandau CD, Pirkle JL, Needham LL, Patterson DG Jr. New high-resolution mass spectrometric approach for the measurement of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;794(1):137-48.
- Bonefeld-Jorgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Krüger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki P, Dewailly E. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environ Health.* 2011;6;10:88.

Cassidy RA, Natarajan S, Vaughan GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(1):55-64.

Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):267-75.

Cole SR, Platt RW, Schisterman EF, Chu H, Westreich D, Richardson D, Poole C. Illustrating bias due to conditioning on a collider. *Int J Epidemiol.* 2010;39(2):417-20.

Davis DL, Axelrod D, Osborne MP, Telang NT. Environmental influences on breast cancer risk. *Sci Med* 1997;3:56-63.

Deckere EA. Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1999;8(3):213-21.

Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(2):161-6.

Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Plasma

concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol.* 2002;155(7):629-35.

Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE Jr, Schussler N, Taylor PR. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control.* 1999;10(1):1-11.

Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(2):161-6.

Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(8):686-97.

Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, McKean-Cowdin

R, Bernstein L. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control*. 2007;18(1):29-39.

Glustrom LW, Mitton-Fry RM, Wuttke DS. Re: 1,1-Dichloro-2,2-bis-(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(17):1337-8.

Glynn AW, Michaëlsson K, Lind PM, Wolk A, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Mallmin H. Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population. *Osteoporos Int*. 2000;11(12):1036-42.

Hansen LG. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ Health Perspect*. 1998;106 Suppl 1:171-89.

Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(6):525-32.

Holford TR, Zheng T, Mayne ST, Zahm SH, Tessari JD, Boyle P. Joint effects of nine polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on breast

cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2000;29(6):975-82.

Høyer AP, Grandjean P, Jørgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998;352(9143):1816-20.

Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(18):1253-8.

Høyer AP, Jørgensen T, Rank F, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer.* 2001;1:8.

Ibarluzea Jm, Fernández MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurekoetxea JJ, Expósito J, Lorenzo M, Torné P, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control.* 2004;15(6):591-600.

Ingber SZ, Buser MC, Pohl HR, Abadin HG, Murray HE, Scinicariello F. DDT/DDE and breast cancer: a meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013;67(3):421-33.

Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009;20(5):567-80.

- Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Itoh H, Usuda M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *Sci Total Environ.* 2008;402(2-3):176-83.
- Kang JH, Park H, Chang YS, Choi JW. Distribution of organochlorine pesticides(OCPs) and polychlorinated biphenyls(PCBs) in human serum from urban areas in Korea. *Chemosphere.* 2008;73(10):1625-31.
- Khanjani N, Hoving JL, Forbes AB, Sim MR. Systematic review and meta-analysis of cyclodiene insecticides and breast cancer. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2007;25(1):23-52.
- Klotz DM, Beckman BS, Hill SM, McLachlan JA, Walters MR, Arnold SF. Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of in vitro assays. *Environ Health Perspect.* 1996;104(10):1084-9.
- Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(8):589-99.
- Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Holford TR, Huang HY, Moysich KB, Tessari JD, Wolff MS, Zheng T, Hunter DJ. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene

and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(10):768-76.

Lim JE, Jee SH. Association between serum levels of adiponectin and polychlorinated biphenyls in Korean men and women. *Endocrine.* 2015;48(1):211-7.

López-Carrillo L, López-Cervantes M, Torres-Sánchez L, Blair A, Cebrián ME, García RM. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11(2):129-35.

López-Cervantes M, Torres-Sánchez L, Tobías A, López-Carrillo L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect.* 2004;112(2):207-14.

Mendonça GA, Eluf-Neto J, Andrada-Serpa MJ, Carmo PA, Barreto HH, Inomata ON, Kussumi TA. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer.* 1999;83(5):596-600.

Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, Tse CK, Savitz DA, Beach J, Edmiston S, Jackson S, Newman B. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(11):1233-40.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group.. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.

Moon HJ, Lim JE, Jee SH. Association of Persistent Organic Pollutants (POPs) with Age and Body Mass Index in Korean Adults. *J Environ Health Sci* 2014;40(6):442-53.

Müllerová D, Kopecký J. White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. *Physiol Res*. 2007;56(4):375-81.

National Cancer Institute (Available from:

URL:<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/estrogenreceptors/AllPages>.

Papoulias DM, Villalobos SA, Meadows J, Noltie DB, Giesy JP, Tillitt DE. In ovo exposure to o,p'-DDE affects sexual development but not sexual differentiation in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environ Health Perspect*. 2003;111(1):29-32.

Park JH, Cha ES, Ko Y, Hwang MS, Hong JH, Lee WJ. Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect*. 2014;5(2):77-84.

- Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Kocan A, Petrik J, Chovancova J. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2003;13(4):267-75.
- Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT Jr, Henderson LO, Needham LL. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1989; 18(4):495-500.
- Purdue MP, Engel LS, Langseth H, Needham LL, Andersen A, Barr DB, Blair A, Rothman N, McGlynn KA. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect*. 2009;117(10):1514-9.
- Raaschou-Nielsen O, Pavuk M, Leblanc A, Dumas P, Philippe Weber J, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Olsen JH. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):67-74.
- Recio-Vega R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gómez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz-Flores P, Lopez-Marquez F. Serum levels of polychlorinated biphenyls in Mexican women and breast cancer risk. *J Appl Toxicol*. 2011;31(3):270-8.
- Richard A. Cassidy, Sridhar Natarajan, and George M. Vaughan. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer.

Breast Cancer Research and Treatment. 2005;90:55-64.

River Pharmacy, 2006-2015. (Available from:

URL:<https://www.riverpharmacy.ca/faq/do-you-have-clomidiphene>.

Rubin CH, Lanier A, Kieszak S, Brock JW, Koller KR, Strosnider H, Needham L, Zahm S, Harpster A. Breast cancer among Alaska Native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. Int J Circumpolar Health. 2006;65(1):18-27.

Schechter A, Toniolo P, Dai LC, Thuy LT, Wolff MS. Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. Arch Environ Contam Toxicol. 1997;33(4):453-6.

Schisterman EF, Whitcomb BW, Louis GM, Louis TA. Lipid adjustment in the analysis of environmental contaminants and human health risks. Environ Health Perspect. 2005;113(7):853-7.

Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. J Steroid Biochem Mol Biol. 1998;65(1-6):143-50.

Soontornchat S, Li MH, Cooke PS, Hansen LG. Toxicokinetic and Toxicodynamic Influences on Endocrine Disruption by Polychlorinated Biphenyls. Environ Health Perspect. 1994;102(6-7):568-71.

Starek A. Estrogens and organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk. *Int J Occup Med Environ Health*. 2003;16(2):113-24.

Stellman SD, Djordjevic MV, Britton JA, Muscat JE, Citron ML, Kemeny M, Busch E, Gong L. Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(11):1241-9.

Valera B, Ayotte P, Poirier P, Dewailly E. Associations between plasma persistent organic pollutant levels and blood pressure in Inuit adults from Nunavik. *Environ Int*. 2013;59:282-9.

Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect*. 1996;104(12):1318-22.

Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG Jr, Turner W, Jellum E, Deddens JA, Friedland J, Roeleveld N, Waters M, Butler MA, DiPietro E, Needham LL. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(12):1357-67.

Wolff MS, Camann D, Gammon M, Stellman SD. Proposed PCB congener groupings for epidemiological studies. *Environ Health Perspect*. 1997;105(1):13-4.

Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, Pace B, Roy N, Wallenstein S, Weston A. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res.* 2000 ;84(2):151–61.

Xu X, Dailey AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ Health Perspect.* 2010;118(1):60–6.

Yang C, Chen S. 1999. Two organochlorine pesticides, toxaphene and chlordane, are antagonists for estrogen-related receptor alpha-1 orphan receptor. *Cancer Res.* 1999;59(18):4519–24.

Zava DT, Blen M, Duwe G. Estrogenic activity of natural and synthetic estrogens in human breast cancer cells in culture. *Environ Health Perspect.* 1997;105 Suppl 3:637–45.

Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Owens PH, Ward B, Carter D, Boyle P, Dubrow R, Archibeque-Engle S, Zahm SH. Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol.* 2000;152(1):50–8.

Zhang J, Huang Y, Wang X, Lin K, Wu K. Environmental Polychlorinated Biphenyl Exposure and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142513.

국립암센터, 2012. (Available from:

URL:http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040102000000).



부록 1.

Table S1. Persistent organic pollutant concentrations in study subjects

	Breast cancer cases (n=124)	Control 1 (n=268)	Control 2 (n=171)	<i>p</i> -value* (Case vs Control 1)	<i>p</i> -value* (Case vs Control 2)
	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)		
Group 1 (ng/g lipid)*					
PCB 52	1.8 (1.1-3.0)	3.1 (2.0-5.0)	3.0 (1.8-4.7)	<0.001	<0.001
PCB 101	0.7 (0.5-1.1)	1.4 (0.8-2.4)	1.5 (0.9-2.4)	<0.001	<0.001
Sum of Group 1 PCBs	2.5 (1.7-3.9)	4.5 (3.1-7.1)	4.5 (3.0-7.0)	<0.001	<0.001
Group 2 (ng/g lipid)*					
PCB 105	0.6 (0.2-0.9)	0.7 (0.4-1.1)	0.6 (0.2-0.9)	0.021	0.962
PCB 118	3.2 (2.2-4.6)	3.2 (2.3-5.2)	2.8 (2.1-4.1)	0.351	0.119
PCB 156	0.9 (0.5-1.5)	0.9 (0.6-1.6)	0.8 (0.5-1.2)	0.414	0.310
PCB 167	0.6 (0.4-0.8)	0.6 (0.4-0.9)	0.5 (0.3-0.8)	0.574	0.208
PCB 138	4.2 (2.7-6.7)	5.5 (3.5-8.6)	4.5 (3.2-6.9)	0.001	0.381
Sum of Group 2 PCBs	9.6 (6.5-14.6)	11.1 (7.4-17.4)	9.3 (6.7-14.0)	0.017	0.990
Group 3 (ng/g lipid)*					
PCB 153	11.9 (6.6-35.7)	10.2 (6.3-17.2)	8.5 (5.9-13.7)	0.006	<0.001

PCB 180	8.4 (4.8–48.2)	6.5 (4.4–12.3)	5.8 (3.9–10.0)	0.001	<0.001
Sum of Group 3 PCBs	20.1 (11.9–84.0)	16.7 (10.8–28.7)	14.8 (9.6–23.8)	0.003	<0.001
Total PCBs	39.0 (22.7–92.0)	33.2 (24.2–53.2)	29.2 (22.5–41.6)	0.035	0.001
OCPs (ng/g lipid)					
β-HCH	23.2 (15.0–36.0)	19.8 (14.2–29.5)	17.4 (12.5–25.6)	0.067	<0.001
p,p'-DDE	110.6 (65.7–193.4)	113.8 (71.4–180.0)	94.0 (59.2–140.3)	0.743	0.072
cis-heptachlor epoxide	2.5 (1.4–4.3)	2.2 (1.0–4.2)	1.7 (0.7–3.5)	0.042	0.001
trans-nonachlordane	3.8 (2.6–6.2)	3.6 (2.1–6.0)	3.0 (1.7–5.2)	0.173	<0.001
p,p'-DDD	2.0 (1.3–3.2)	2.1 (0.8–3.9)	1.7 (0.6–3.5)	0.872	0.129
p,p'-DDT	6.9 (5.1–10.9)	8.4 (5.4–12.7)	7.6 (5.0–10.9)	0.041	0.655

* Mann-Whitney U test was used.

DL-PCBs, dioxin-like polychlorinated biphenyls; OCPs, organochlorine pesticides; β-HCH, β-hexachlorocyclohexane; p,p'-DDE, p,p'-dichlorophenyl-dichloroethylene; p,p'-DDD, p,p'-dichlorodiphenyl-dichloroethane; p,p'-DDT, p,p'-dichlorodiphenyl-trichloroethane.

부록 2.

Table S2. Association between group 2 polychlorinated biphenyls (PCBs) and group 3 PCBs and breast cancer (sensitivity analyses)

	OR (95% CI)			OR (95% CI)		
	Case/Control 124/268	Model 1	Model 2	Case/Control 124/171	Model 1	Model 2
Sum of group 2 PCBs*						
T1	48/83	1.0	1.0	41/57	1.0	1.0
T2	42/89	0.6 (0.4-1.1)	0.7 (0.4-1.2)	42/57	0.7 (0.4-1.2)	0.7 (0.4-1.4)
T3	34/96	0.4 (0.2-0.7)	0.5 (0.3-0.9)	41/57	0.4 (0.2-0.8)	0.5 (0.3-1.1)
<i>p</i> -value		0.003	0.030		0.014	0.102
Sum of group 3 PCBs†						
T1	35/96	1.00	1.0	31/67	1.00	1.0
T2	34/96	0.9 (0.5-1.5)	1.1 (0.6-2.1)	36/63	0.8 (0.4-1.6)	0.9 (0.5-1.8)
T3	55/76	1.7 (0.95-2.9)	1.9 (1.0-3.6)	57/41	1.7 (0.9-3.3)	2.0 (0.98-4.1)
<i>p</i> -value		0.055	0.036		0.078	0.052

* PCB 105+PCB 118+PCB 126+PCB 156+PCB 157+PCB 167+PCB 169+PCB 189+PCB 138.

† PCB 153+PCB 180+PCB 206.

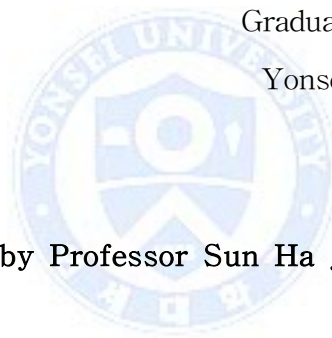
=ABSTRACT=

Association between persistent organic pollutants and breast cancer: Korean Cancer Prevention Study-II

Ho Jung Moon

Graduate School of Public Health

Yonsei University, Seoul, Korea



(Directed by Professor Sun Ha Jee, Ph D.)

Background: Breast cancer is increasing disease worldwide and the second most common cancer among Korean women. It was reported that some chemicals included in persistent organic pollutants (POPs) have characteristics like estrogen and, thus, may be correlated with breast cancer. Many epidemiology studies reported association between levels of persistent organic pollutants and breast cancer, but results were inconsistent. Especially, the epidemiology studies which analyzed the association of persistent organic pollutants and breast cancer among

Korean population are scarce. Therefore, we analyzed association between serum POP levels and breast cancer using Korean Cancer Prevention Study-II (KPCS-II) data.

Methods: Bloods were collected in 2006~2008 among KCPS-II participants, and 32 polychlorinated biphenyls (PCBs) and 12 organochlorine pesticides (OCPs) in serum were measured. Study subjects are 392 women (case, n=124; control 1, n=268; control 2, n=171) who have measured POPs, menarcheal age, menopause status, and use of hormone replacement therapy information among 499 women with breast cancer and 66,652 women who have no breast cancer identified from Korea Central Cancer Registry. We selected POPs with detection rate of 70% or above and assessed association between serum POP levels and breast cancer using logistic regression analysis.

Results: PCB 153, PCB 180, total PCBs, and cis-heptachlor epoxide levels were significantly higher in breast cancer cases than in control subjects (control 1 and control 2), and PCB 52, PCB 101, and PCB 138 levels were significantly lower in breast cancer cases than in control subjects. A decrease in breast cancer risk was associated with exposure to PCB 105, PCB 52, PCB 101, PCB 138, and p,p-DDT; however, increased breast cancer risk was associated with exposure to PCB 153 and trans-nonachlordane. In premenopause women, PCB 52, PCB 101, β -HCH, and p,p-DDT were significantly negatively associated with breast cancer, and cis-heptachlor epoxide and trans-nonachlordane were significantly

positively associated with breast cancer in tertile 2. In postmenopause women, PCB 105, PCB 118, PCB 52, PCB 101, and PCB 138 were significantly negatively associated with the risk of breast cancer. However, β -hexachlorocyclohexane and p,p-DDD were significantly positively associated with the risk of breast cancer. In subjects with low body mass index, PCB 52, PCB 101, and p,p-DDT were significantly negatively associated with breast cancer. In subjects with high body mass index, PCB 52, PCB 101, and p,p-DDT were significantly negatively associated with breast cancer; however, cis-heptachlor epoxide and p,p-DDD were significantly positively associated with breast cancer.

Conclusions: We observed that risk of breast cancer differed depending on hormonal characteristics of serum POPs and PCB 52, PCB 101, PCB 105, PCB 138, and p,p-DDT had an inverse association with breast cancer while PCB 153 and trans-nonachlordane had an increase risk of breast cancer in Korean women. The results are limited as an observation study, and further study is necessary to identify association between POPs and breast cancer.